

Aus dem Institut für Pathologie
der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Direktor: Professor Dr. med. W. Maßhoff

ZUR KLASSIFIZIERUNG DER LUNGENCARCINOME

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gilbrecht P u l s
aus Berlin

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Pathologie
der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Direktor: Professor Dr. W. Maßhoff

Zur Klassifizierung der Lungencarcinome

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gilbrecht P u l s

aus Berlin

Referent: Professor Dr.med. Wilhelm Maßhoff

Korreferent: Professor Dr.med. Karl Ludwig Radenbach

Promotionstag: 24. März 1971



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis
=====

	Seite
Einleitung und Problemstellung	3
Beobachtungsgut	6
Definition der einzelnen Carcinomtypen	7
Häufigkeit der einzelnen Formen	9
Altersverteilung	19
Geschlechtsverteilung	19
Macroanatomische Einteilungen	21
Topographische Beziehungen	21
Lappenbefall	24
Seitenverteilung	27
Klassifizierung nach dem TNM - System	29
Zur Morphologie der Lungencarcinome	45
Die normale Bronchienschleimhaut	50
Formale Regeneration und Herleitung der einzelnen Carcinomtypen	53
Die einzelnen Zelltypen	57
Zelluläre Leistung	58
Gewebliche Strukturen	59
Résumé	60
Tabellen	62
Literaturverzeichnis	73

" We believe lung cancers should and must be divided into those categories for which there are specific histological and clinical pictures " (WATSON und BERG 1962).

Unter dieser Zielsetzung sind bislang zahlreiche Einteilungsschemata aufgestellt worden. Die Notwendigkeit einer Korrelation der klinischen und morphologischen Erscheinungsformen hat sich aus dem empirisch festgestellten Zusammenhang zwischen Zelltyp, Ausbreitungsmodus und Wachstumsgeschwindigkeit ergeben. Die Art des therapeutischen Vorgehens wird deshalb häufig von dem histologischen Tumortyp abhängig gemacht.

Da sich Verlaufsbedingungen nicht auf konstante, exakt faßbare Faktoren zurückführen lassen, müssen bei der Befunderhebung einige Unsicherheitsfaktoren berücksichtigt werden. Hierzu zählen der nicht bekannte Zeitraum von der Carcinomentstehung bis zum Auftreten der ersten Symptome sowie der sich anschließende Zeitraum bis zur Diagnosestellung und bis zur Behandlung. Bei der Beurteilung der Überlebenszeit sind das allgemeine Operationsrisiko und die primäre Operationsmortalität von Bedeutung. Die Vergleichbarkeit der morphologischen Befunde ist besonders durch die Wahl verschiedener Einteilungsprinzipien erschwert; so wird die Zuordnung z.B. nach dem Entstehungsort, nach histogenetischen Gesichtspunkten, nach dem überwiegenden Zelltyp oder nach dem höchst erreichten Differenzierungsgrad vorgenommen. Die Vielfalt der morphologischen Erscheinungsbilder hat oft zu einer Verselbständigung wenig differenter Carcinomtypen geführt.

In einer Untersuchung über " die Verwendbarkeit der histologischen Einteilung des Bronchuscarcinoms für die Klinik " fanden KARRER und WURNIG (1966) in 45 Arbeiten 51 verschiedene Bezeichnungen für die einzelnen histologischen Formen, die sich auf Einteilungen in 3 bis 7 Klassen beziehen.

In den vorliegenden Literaturstellen finden sich 82 differente oder sich teilweise überschneidende Bezeichnungen. 13 beziehen sich auf die Plattenepithelcarcinome, 21 auf die undifferenzierten und 37 auf die zylinderzellig differenzierten Carcinome; 11 weitere Bezeichnungen betreffen seltenere Formen wie kombinierte oder nicht klassifizierbare Formen oder "others". Die Einteilungsschemata der einzelnen Autoren sind entsprechend variabel.

In 70 Arbeiten wird 7 mal in die zwei Hauptgruppen der differenzierten und der undifferenzierten Carcinome unterteilt. Als eigenständige Carcinomtypen erscheinen die Plattenepithelcarcinome 63 mal, die undifferenzierten Carcinome 16 mal, die kleinzelligen 39 mal, die großzelligen 12 mal und die polymorphzelligen 7 mal, die Zylinderzellcarcinome 12 mal, die Adenocarcinome 50 mal, die bronchiolär-alveolarzelligen Carcinome 27 mal, die maligne Lungenadenomatose 3 mal, nicht klassifizierbare Typen, kombinierte Typen oder "others" 24 mal. In der Hauptsache wird also in die 5 Klassen der Plattenepithelcarcinome, der Adenocarcinome, der großzelligen, kleinzelligen und der bronchiolär-alveolarzelligen Carcinome unterteilt. Die stärkste Aufsplitterung findet sich bei RINGERTZ (1964) und KREYBERG (1962) mit 5 bzw. 9 Hauptgruppen und 9 bzw. 14 Untergruppen. Die neueste internationale Klassifizierung der WORLD HEALTH ORGANIZATION wurde 1967 durch KREYBERG, LIEBOW und UEHLINGER herausgegeben. Sie lautet:

- I. EPIDERMOID CARCINOMAS
- II. SMALL CELL ANAPLASTIC CARCINOMAS
 - 1. fusiform cell type
 - 2. polygonal cell type
 - 3. lymphocyte-like ("oat-cell") type
 - 4. others
- III. ADENOCARCINOMAS
 - 1. bronchogenic
 - a) acinar
 - b) papillary

} with or without mucin formation
 - 2. bronchiolo-alveolar

- IV. LARGE CELL CARCINOMA
 - 1. solid tumours with mucin like content
 - 2. solid tumours without mucin like content
 - 3. giant cell carcinomas
 - 4. "clear" cell carcinomas
- V. COMBINED EPIDERMOID AND ADENOCARCINOMAS
- VI. CARCINOID TUMOURS
- VII. BRONCHIAL GLAND TUMOURS
 - 1. cylindromas
 - 2. mucoepidermoid tumours
 - 3. others
- VIII. PAPILLARY TUMOURS OF THE SURFACE EPITHELIUM
 - 1. epidermoid
 - 2. epidermoid with goblet cells
 - 3. others
- IX. "MIXED" TUMOURS AND CARCINOSARCOMAS
 - 1. "mixed" tumours
 - 2. carcinosarcomas of embryonal type ("blastomas")
- X. SARCOMAS
- XI. UNCLASSIFIED
- XII. MESOTHELIOMAS
 - 1. localized
 - 2. diffuse
- XIII. MELANOMAS

Wie die Literaturdurchsicht zeigt, ist ein internationaler Vergleich der einzelnen Einteilungen kaum durchführbar. Hinzukommen subjektiv unterschiedliche Bewertungen durch verschiedene Untersucher. SALZER (1967) ließ 100 Carcinomfälle der Stadt Wien durch fünfzehn Pathologen klassifizieren, die sich bereits zwei Jahre zuvor auf eine bestimmte Nomenklatur geeinigt hatten. Die erste Auswertung ergab in der Häufigkeit der einzelnen histologischen Typen eine Differenz von 5 - 45 %; bei der zweiten Auswertung, die nach einer intensiven Aussprache mit gemeinsamer Einigung auf eine "Klinisch - histologische Klassifizierung" vorgenommen wurde, sind noch 50 % der Fälle verschieden beurteilt worden.

Dieses Ergebnis rechtfertigt weitere Versuche, abgrenzbare histologische Carcinomtypen mit bestimmten biologischen Kriterien zu korrelieren, um eine brauchbare Übereinstimmung in der Klassifizierung der Lungencarcinome zu erreichen.

BEOBACHTUNGSGUT

=====

Es handelt sich um die histologische Nachuntersuchung von 238 operativ entfernten primären Lungencarcinomen, die in der Zeit von 1960 bis 1967 im Institut für Pathologie der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend untersucht worden sind. Von jedem Tumor wurden im Durchschnitt drei bis fünf, im Einzelfalle zehn und mehr histologische Präparate angefertigt und nach den üblichen Methoden gefärbt (Hämalaun-Eosin, Elastica van Gieson, van Gieson, fallweise PAS, Karminrot oder Gomöri).

Hinzu kommen Präparate von den mitentfernten Lymphknotenportionen.

In dem gleichen Zeitraum wurden 332 primäre Lungencarcinomfälle obduziert, d.i. 3,72 % aller Sektionsfälle. Angaben und Befunde dieser Fälle wurden denen der Operationsfälle gegenübergestellt.

Die Ausbreitung des Primärtumors sowie das Ausmaß der Metastasierung zum Zeitpunkt der Resektion bzw. Obduktion geben einen Anhalt für die Abschätzung der biologisch-dynamischen Komponente der einzelnen Tumorformen. Dazu wurden die Carcinome nach dem T N M - System und nach den chirurgischen Stadien eingeteilt, entsprechend den Empfehlungen der INTERNATIONAL COMMISSION FOR STAGE GROUPING IN CANCER AND FOR THE PRESENTATION OF THE RESULTS.

Definition der einzelnen Carcinomtypen

Zunächst sollen die den einzelnen Carcinomtypen zugrundeliegenden Definitionen erläutert werden.

Allgemein wurde die Klassifizierung nach dem überwiegenden Zelltyp vorgenommen.

A Undifferenzierte Carcinome

Undifferenziert sind alle Carcinome, deren Zelltyp überwiegend weder den Plattenepithelzellen noch den Zylinderepithelzellen zugerechnet werden kann. Dabei sind Zellform und Zellverband maßgebend, nicht die zelluläre Leistung. Intrazelluläre Bildung von Horn- oder Schleimsubstanzen ist also auch als Attribut "undifferenzierter" Zellen aufgefaßt worden. Ebenso sind bestimmte gewebliche Arrangements nicht als Differenzierungsmerkmal gewertet worden.

1. Die kleinzelligen Carcinome bestehen aus Zellen etwa gleicher Größe, die meist eine runde lymphocytenähnliche Gestalt besitzen und gelegentlich spindelige Formen annehmen ("oat - cells"). In den kleinzelligen Carcinomen können vereinzelt "clear - cells", polygonale und plattenepitheliale Zellen sowie Riesenzellen auftreten. Die Tumoren wachsen in soliden Strängen, bilden jedoch auch Rosetten, Pseudorosetten und tubuläre Strukturen (AZZOPARDI 1959, WALTER and PRYCE 1960).
2. Groß- und polymorphzellige Carcinome; sie bestehen aus relativ großen undifferenzierten Zellen, die gleichförmige oder stark variierende Formen besitzen. Sie sind mitunter schwer von den Plattenepithelcarcinomen abzugrenzen. Entscheidend ist ein lockerer "anepidermoider" Zellverband ohne Interzellulärbrücken.

B Plattenepithelcarcinome mit und ohne Verhornung

Die Plattenepithelcarcinome sind durch ihre Zellform und den epidermoiden Zellverband mit Interzellulärbrücken charakterisiert. Die Zellen können Hornsubstanzen bilden

(ortho- und parakeratotisch).

Es können in diesen Tumoren auch undifferenzierte polymorphzellige und spindelizellige Areale auftreten.

C Adenocarcinome mit und ohne Schleimbildung

Es handelt sich um überwiegend zylinderzellig differenzierte Carcinome mit Drüsenformationen und Schleimbildung.

D Maligne Lungenadenomatose

Die maligne Lungenadenomatose wird von den Adenocarcinomen unterschieden wegen ihrer histogenetischen Ableitung von den Alveolardeckzellen, darüber hinaus wegen ihres macroanatomischen Erscheinungsbildes und ihres charakteristischen histologischen Bauprinzipes. Die Tumorzellen sind überwiegend hochprismatisch; sie benutzen das präexistente Stroma, das sie tapetenartig auskleiden. Sie liegen meist einreihig. Schleimbildung tritt häufig auf.

E Bronchiolär-alveolarzellige Carcinome

Wie die Doppelbezeichnung "Bronchiolär - Alveolarzellcarcinom" zum Ausdruck bringt, läßt sich eine Trennung der Carcinomformen wegen des oft gleichartigen Zellbildes und auch wegen der nahen räumlichen Beziehung nicht exakt durchführen. Von den meisten Autoren werden deshalb unter dieser Bezeichnung die Alveolarzellcarcinome, die maligne Lungenadenomatose und auch die Tumoren der terminalen Bronchen zusammengefaßt. Histologisch handelt es sich, ähnlich wie bei der malignen Lungenadenomatose, um eine ein- oder mehrreihige, meist kontinuierliche Auskleidung des präexistenten Lungengerüsts durch kubische oder hochprismatische Zellen, die zum Teil Schleim produzieren. Das Zellbild ist meist uniform. Nach LÜDERS (1959) und HABERLAND (1964) sind die Alveolarzellkrebse an keulenförmigen Plasmaausstülpungen der Zellen kenntlich. Im Inneren der alveolären Gebilde können abgestoßene Zellen eine polygonale Zellform annehmen und einen soliden Zapfen vortäuschen.

Von vielen Autoren wird vor der Diagnosestellung eines Bronchiolär - Alveolarzellcarcinoms der Ausschluß eines

Adenocarcinoms der größeren Bronchen oder eines extra-pulmonalen Ursprungs zur Voraussetzung gemacht.

F Nicht klassifizierbare Carcinome

Hierzu zählen Tumoren mit strahlenbedingten Regressionen, deren Zelltyp nicht mehr erkennbar ist. Das vorliegende Untersuchungsgut umfaßt 13 derartige Fälle aus dem Obduktionsgut.

DIE HÄUFIGKEIT DER EINZELNEN FORMEN

=====

In den folgenden Säulendiagrammen ist die Häufigkeit der einzelnen Carcinomtypen sowohl insgesamt als auch getrennt in Operations- und Sektionsgut dargestellt (Figur 1 - 6 und Tabelle 1 - 3). Die maligne Lungenadenomatose und die bronchiolär-alveolarzelligen Carcinome sind bei "Gesamtzahl" jeweils den zylinderzellig differenzierten Formen untergeordnet. Die statistische Signifikanz wurde nach dem Vier-Felder χ^2 -Test für einen Freiheitsgrad berechnet. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde eine Grenze von 2 % vorgegeben; das entspricht einer statistischen Sicherheit von 98 %. (1)

Unser Material umfaßt 570 Carcinomfälle; davon sind 236 = 41,7 % Operations- und 332 = 58,3 % Obduktionsfälle. In der Gesamtheit der Fälle (Operations- und Sektionsgut) überwiegen bei weitem die Plattenepithelcarcinome mit 48,1 % vor den undifferenzierten Carcinomen (38,0 %), den zylinderzellig differenzierten (11,6%) und den nicht klassifizierbaren Formen (2,3 %).

Innerhalb des Operationsgutes ist der Anteil der Plattenepithelcarcinome relativ hoch (64,7 %), der der undifferenzierten Carcinome entsprechend niedrig (22,3 %).

Im Sektionsgut sind die Relationen umgekehrt, jedoch ist die Differenz nicht so stark ausgeprägt. Hier überwiegen die undifferenzierten Carcinome mit 49,4 % vor den Platten-

(1) Für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse danke ich Frau Dipl.-Ing. Katharina Schmidt aus dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Freien Universität Berlin.

epithelcarcinomen mit 36,2 %. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant; die Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 2 %. Die Differenz ist hauptsächlich bedingt durch den geringen Anteil der kleinzelligen Carcinome im Operationsgut (6,7 % gegenüber 31,4 % im Sektionsgut = 1 : 4,6) und dem relativ niedrigen Prozentsatz der verhornenden Plattenepithelcarcinome im Sektionsgut (11,8 % gegenüber 26,0 % im Operationsgut = 1 : 2,2). Die nicht verhornenden Plattenepithelcarcinome stellen im Operationsgut mit 38,7 % den größten Anteil aller Untergruppen. Im Sektionsgut erscheinen sie noch häufiger (24,4 %) als die undifferenzierten groß- und polymorphzelligen Carcinome mit 18,0 %.

Histologische Typen der Gesamtfälle in Prozent

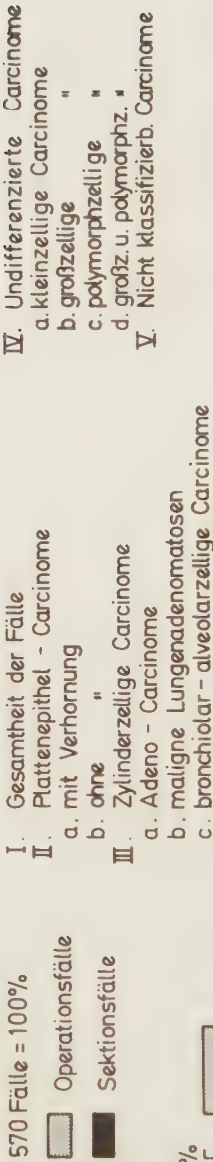
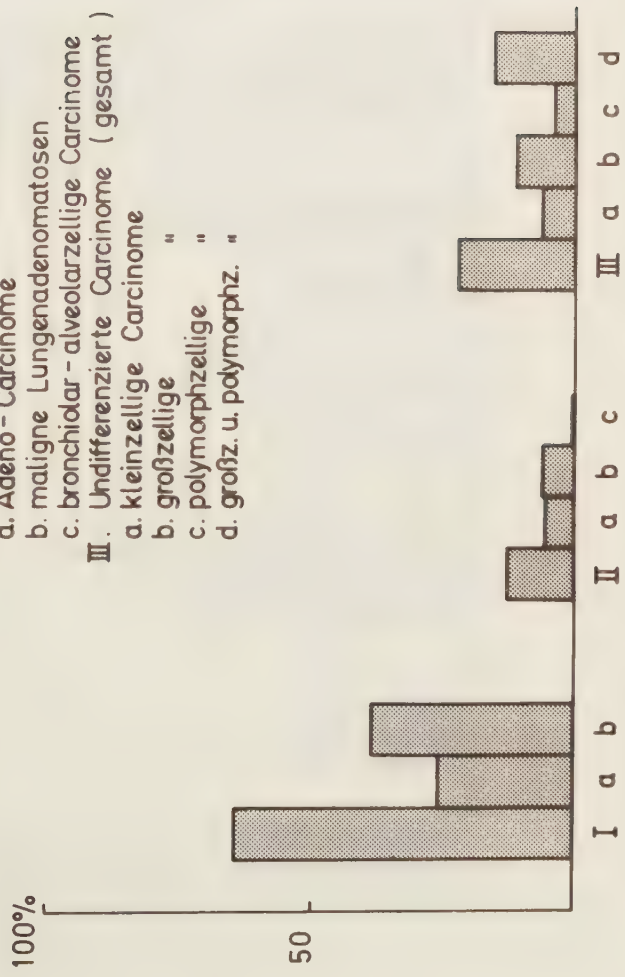


Fig.: 1

Histologische Typen der Operationsfälle in Prozent

238 Fälle = 100%

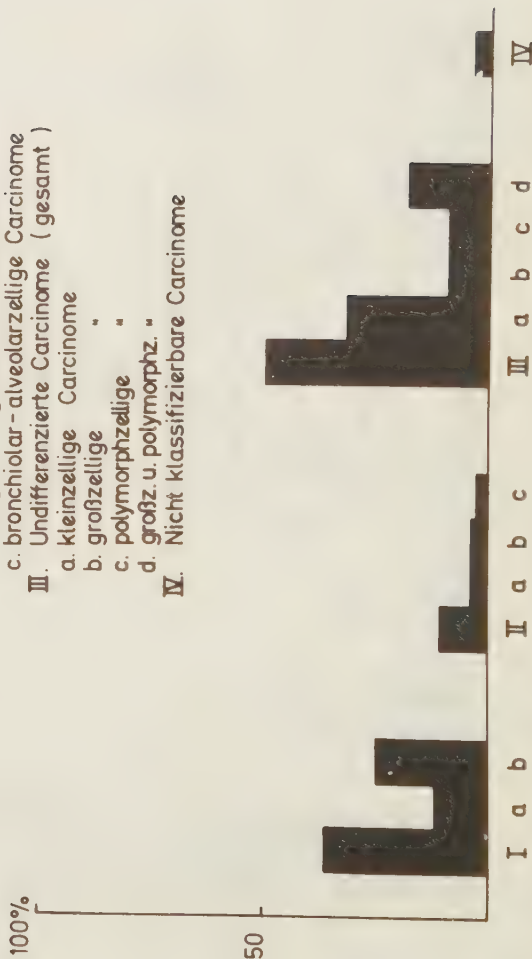
- I. Plattenepithel - Carcinome (gesamt)
 - a. mit Verhornung
 - b. ohne "
- II. Zylinderepithel Carcinome (gesamt)
 - a. Adeno - Carcinome
 - b. maligne Lungenadenomatosen
 - c. bronchiodar - alveolarzellige Carcinome
- III. Undifferenzierte Carcinome (gesamt)
 - a. kleinzellige Carcinome
 - b. großzellige "
 - c. polymorphzellige "
 - d. großz. u. polymorphz. "



Histologische Typen der Sektionsfälle in Prozent

332 Fälle = 100 %

- I. Plattenepithel - Carcinome (gesamt)
 - a. mit Verhornung
 - b. ohne "
- II. Zylinderepithel Carcinome (gesamt)
 - a. Adeno - Carcinome
 - b. maligne Lungenadenomatosen
 - c. bronchiolar - alveolarzellige Carcinome
- III. Undifferenzierte Carcinome (gesamt)
 - a. kleinzellige Carcinome
 - b. großzellige "
 - c. polymorphzellige "
 - d. großz. u. polymorphz. "
- IV. Nicht klassifizierbare Carcinome



Verteilung der Plattenepithel - Carcinome in Prozent

I. Gesamtzahl

a. mit Verhornung

b. ohne Verhornung

Operationsfälle

Sektionsfälle

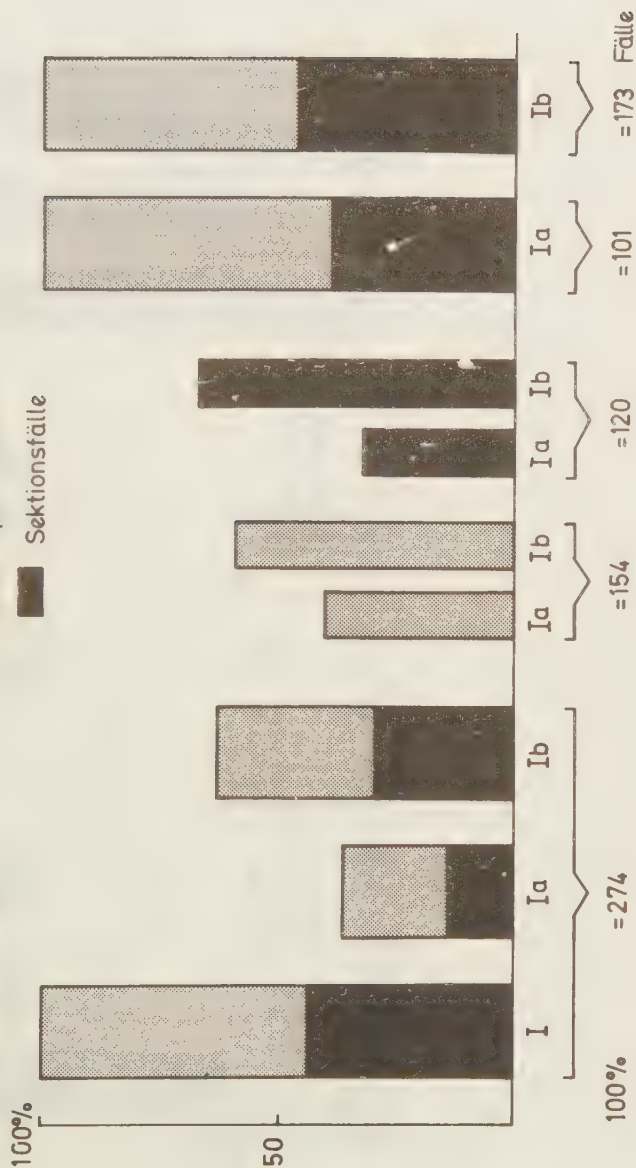
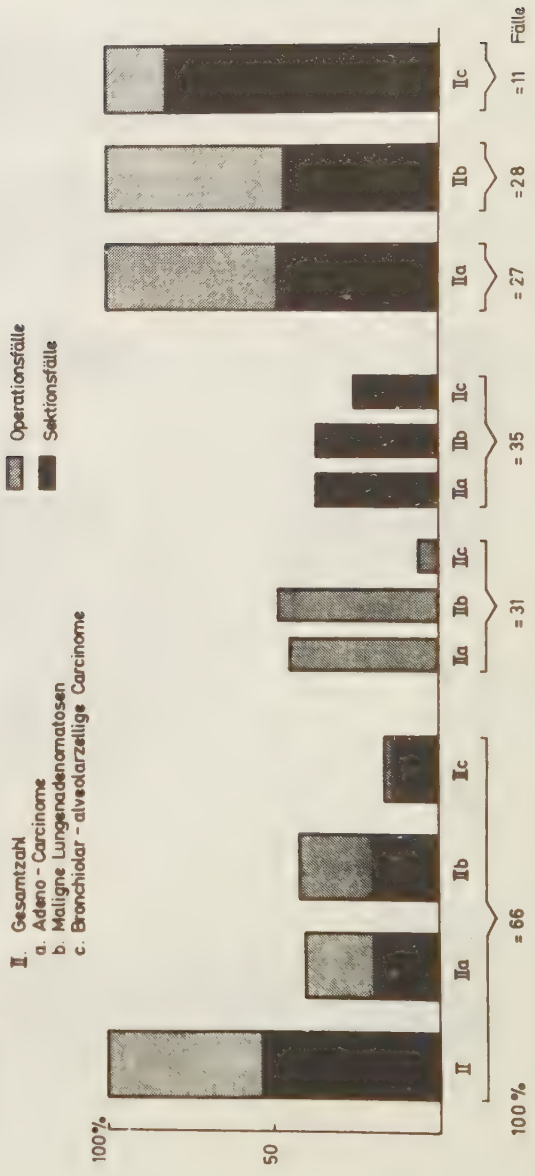


Fig.: 4

Verteilung der zylinderezelligen Carcinome in Prozent



Die groß- und polymorphzelligen Formen sind im Operations- und Sektionsgut etwa gleich häufig.

Bei den zylinderzellig differenzierten Formen ergibt sich ein leichtes Überwiegen der Adenocarcinome und der malignen Lungenadenomatose im Operationsgut, während die bronchiolär - alveolarzelligen Carcinome einen höheren Sektionsanteil aufweisen.

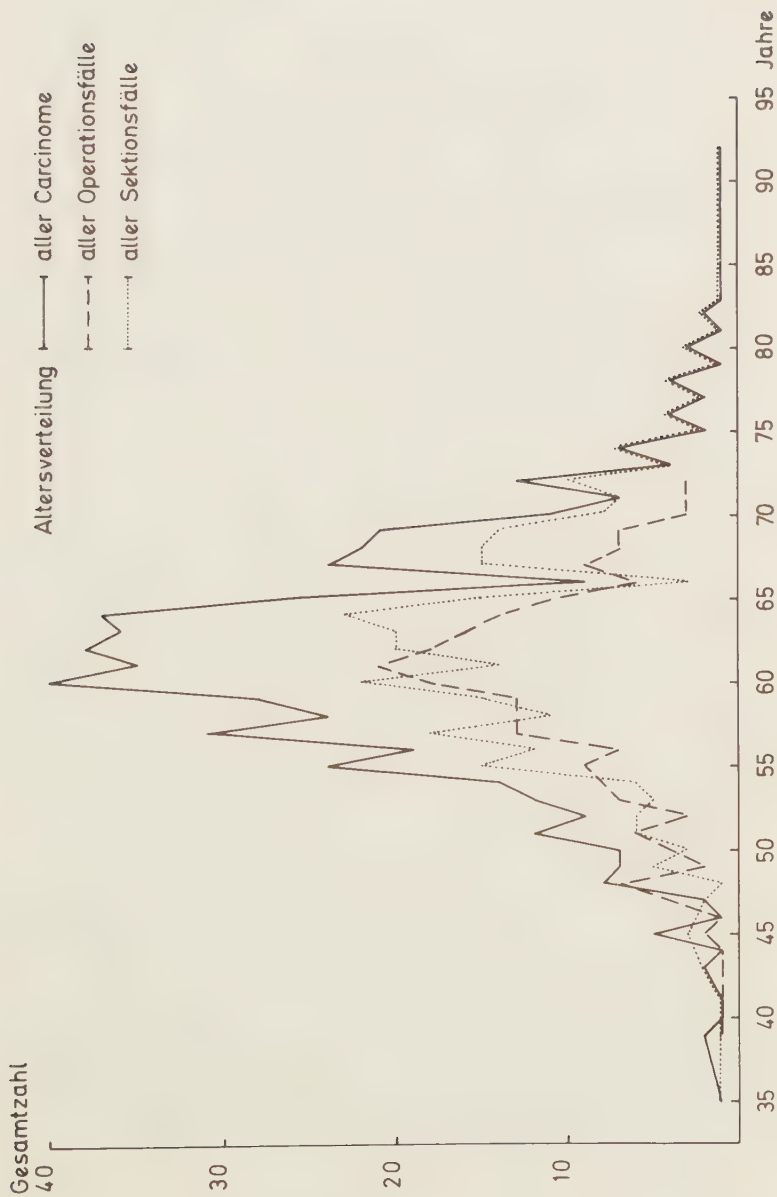
Die Verhältnisse treten noch deutlicher zutage, wenn die prozentuale Aufteilung jeweils auf die einzelnen Gruppen bzw. Untergruppen bezogen wird (Figur 4 - 6, Tabelle 2 und 3).

Der Anteil der kleinzelligen Carcinome z.B. beträgt innerhalb der undifferenzierten Formen insgesamt 55,4 %, innerhalb der operierten Fälle 30,2 % und innerhalb der obduzierten Fälle 63,4 %.

Von den 120 kleinzelligen Carcinomen sind 13,3 % Operationsfälle und 86,7 % Sektionsfälle, von den verhornenden Plattenepithelcarcinomen dagegen sind 61,4 % Operationsfälle und nur 38,6 % Sektionsfälle (statistische Sicherheit über 98 %).

Das zahlenmäßige Verhältnis der beiden letztgenannten Formen ist stets als Hinweis auf das biologische Verhalten gedeutet worden, wonach den kleinzelligen Carcinomen ein relativ hoher, den verhornenden Plattenepithelcarcinomen ein relativ niedriger "Malignitätsindex" zukommen soll.

Für die zylinderzellig differenzierten Formen kann eine entsprechende Aussage aus dem Zahlenverhältnis im Operations- und Sektionsgut nicht hergeleitet werden. Bei den bronchiolär - alveolarzelligen Krebsen überwiegen zwar die Sektionsfälle im Verhältnis 9 : 2 (81,8 % : 18,2 %), die Anzahl von 11 Fällen ist jedoch zu gering für eine zahlenmäßige Auswertung.



DIE ALTERSVERTEILUNG

=====

Die Altersverteilung der 570 Fälle ist in Fig. 7 dargestellt. Die Altersstufe von 55 - 65 Jahren ist am stärksten betroffen. Sie umfaßt 55 % der Gesamtfälle, 64,7 % der Operationsfälle und 51,2 % der Autopsien. Das Maximum liegt jeweils bei dem 60. Jahr. Die großen histologisch definierten Gruppen verhalten sich gleichsinnig. Auf die genannte Altersstufe zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr entfallen 55,1 % der Plattenepithelcarcinome, 56,6 % der undifferenzierten Formen und 57,2 % der zylindereelligen Krebse mit einem Maximum um das 60. Jahr bzw. um das 64. Jahr bei den zylindereelligen Formen. Eine gleiche Verteilung ergibt sich bei allen Untergruppen ohne Unterschiede bei den operierten und seziierten Fällen. Der jeweilige Rest verteilt sich auf das Alter zwischen 35 und 92 Jahre.

DIE GESCHLECHTSVERTEILUNG

=====

Bemerkenswert ist der allgemein beobachtete Unterschied in der Geschlechtsverteilung (Tabelle 4). Es erkrankten bei weitem mehr Männer als Frauen. Nach der Literatur reichen die Indices von 16 : 1 (JENNY und BUCHBERGER 1962) bis 4,2 : 1 (KAHLAU 1954), im Durchschnitt liegen sie bei etwa 10 : 1; in unserem Untersuchungsgut beträgt der Index 8,8 : 1. Die entsprechenden Erklärungsversuche beziehen sich meist auf die "Reizgeschwulst" der Männer (WALTHER 1948) mit direkter Abhängigkeit von den Rauchgewohnheiten. Hierdurch sollen bevorzugt Plattenepithelcarcinome entstehen. Dafür scheint der Index dieses Carcinomtypus mit 21,8 : 1 gegenüber 8,0 : 1 bei den undifferenzierten Formen zu sprechen, der im übrigen bei den kleinzelligen 8,2 : 1, bei den großzelligen 7,9 : 1 und bei den zylindereelligen Carcinomen 2,1 : 1 beträgt. Die statistische Irrtumswahrscheinlichkeit liegt unter 0,1 %, dieses Ergebnis ist damit hochsignifikant. Die Literaturangaben variieren entsprechend den unterschiedlichen Bezeichnungen der Carcinomtypen.

Bei den Plattenepithelcarcinomen finden sich Indices von 34,3 : 1 (STRAUSS 1957), 29,4 : 1 (DIETZEL 1964), 25,3 : 1 (MOERSCH 1953), 20 : 1 (THORARINSSON 1967), 13 : 1 (WALTHER 1948) und 3,5 % der weiblichen Fälle bei PATTON (1951). Noch größer ist die Diskrepanz bei den undifferenzierten großzelligen Formen mit 60 : 1 (MOERSCH 1953), 13 : 1 (STRAUSS 1957), 1,6 : 1 (THORARINSSON 1967) und bei den kleinzelligen Formen mit 29 : 1 (MOERSCH 1953, McBURNEY 1951), 9 : 1 (WALTHER 1948), 5,1 : 1 (STRAUSS 1957) und 2,3 : 1 bei THORARINSSON. Bei den Adenocarcinomen sind die Relationen konstanter, sie schwanken zwischen 3,4 : 1 (MOERSCH 1953), 2,0 : 1 (WALTHER 1948) und etwa 1 : 1 (DIETZEL 1964). Die 24 Fälle GUILLAN's (1967) betreffen allerdings nur Männer, was auf die Zusammensetzung des beobachteten Allgemeinkrankengutes zurückgeführt wird.

Bei den als Lungenadenomatose beschriebenden Formen liegt das Verhältnis zwischen 2 : 1 (eigene Fälle) und 1 : 1,75 (KAHLAU 1954). Der "Krebs der Frauen" soll relativ langsam, jedoch stetig ansteigen (O'NEAL 1957), entsprechend der Zunahme der Rauchgewohnheiten (THORARINSSON 1967).

BUDINGER (1958) sieht insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen Geschlechtsverteilung und histologischem Typ.

MACRO - ANATOMISCHE EINTEILUNGEN

VIRCHOW (1863) hat auf die Notwendigkeit hingewiesen, die Tumoren einmal nach ihrem Wesen und zum anderen nach ihrer Bedeutung für andere Teile des Körpers oder für den ganzen Körper zu beurteilen. So bestehen Interessen besonders von klinischer und auch röntgenologischer Seite, dem Entstehungsort des Tumors und damit seinen topographischen Beziehungen zu den lebenswichtigen Teilen eine vorrangige Bedeutung zuzumessen (WATSON und BERG 1962, LENZ 1966).

Wie die Aufstellung von POHL (1940) zeigt, kann eine rein descriptive Erfassung nur die Vielfältigkeit der Erscheinungsformen wiedergeben, abgesehen davon, daß bei den verschiedenen Autoren topographische, histologische und biologisch - dynamische Gesichtspunkte häufig beziehungslos nebeneinander bestehen. Die Einteilungen in 3 bis 7 Klassen umfassen insgesamt 14 verschiedene Carcinomtypen. POHL unterteilt bereits in primär zentrale und periphere Gruppen aufgrund der Abhängigkeit des Krankheitsverlaufes vom Tumorsitz, von den verschiedenen Möglichkeiten der Frühdiagnostik und schließlich von den unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten. Eine weitere Unterteilung hält er nach einer vergleichenden röntgenologisch-morphologischen Studie nicht für erforderlich.

Die topographischen Beziehungen

Die Frage nach der Lokalisation wird heute vorwiegend im Hinblick auf die Operabilität gestellt. Da sich die Tumorausbreitung im Hilusgebiet schwerwiegender auswirkt als in der Peripherie, wird diesen Tumoren in der Praxis ein höherer "Malignitätsgrad" zuerkannt. Zahlreiche Beobachtungen (WATSON und BERG 1962, LENZ 1966 u.a.) haben ergeben, daß die zentralen Formen überwiegend von bestimmten histologischen Typen, meist den kleinzelligen und den plattenepithelialen Carcinomen gestellt werden.

Daraus haben sich Versuche ergeben, zwischen Entstehungsort und histologischem Differenzierungstyp bestimmte Gesetzmäßigkeiten aufzustellen (MOERSCH 1953, FRIED 1958, ANDERSON 1966, ASHLEY 1967, MONALDI 1967 u.a.).

In der Literatur werden sehr unterschiedliche oder sich teilweise überschneidende topographische Bezeichnungen verwandt wie Lungenwurzel, Lungenkern und Lungenmantel, Hiluscarcinom und Parenchymcarcinom, Hilustyp, extrahilärer Typ, hilusferner Typ, zentrale Carcinome vom peripheren Typ u.a. Meist wird nur in zentrale und periphere Formen unterteilt.

Die Fälle des eigenen Untersuchungsgutes wurden zunächst aufgliedert in Tumoren mit zentralem Sitz (Ursprung in den Haupt- und Lappenbronchen), mit intermediärem Sitz (Ursprung in den Segmentbronchen und in den makroskopisch erkennbaren Ästen) und in Tumoren mit peripherem Sitz (Ursprung in den terminalen Bronchen und in den Alveolen).

Zentralen Sitz haben nur 5,8 % der Fälle (2,1 % der Operationsfälle und 6,4 % der Sektionsfälle); intermediären Ursprung haben 68,6 % (67,1 % der Operationsfälle und 69,9 % der Sektionsfälle) und peripheren Ursprung haben 25,4 % der Fälle (28,6 % der Operationsfälle und 19,2 % der Sektionsfälle, siehe Tab. 5).

Der Anteil des Operationsgutes ist also zentral relativ niedrig, intermediär etwa gleich dem Sektionsgut und peripher etwas höher als der des Sektionsgutes.

Diese Befunde unterscheiden sich stark von vergleichbaren Erhebungen (FRIED 1956, WALTER und PRYCE 1955, SPENCER 1962, KERN et al. 1968), deren Werte für die zentralen Tumoren zwischen 30 und 50 % liegen.

Zum Vergleich mit den übrigen Literaturangaben müssen die intermediären Tumoren einmal zu den zentralen und zum anderen zu den peripheren Formen gerechnet werden. Im ersten Falle würden die zentralen Formen mit 74,6 % dem Durchschnitt der meist gefundenen Werte entsprechen, im zweiten Falle würden die peripheren Formen mit 94,2 % wesentlich über dem literaturmäßigen Durchschnitt liegen.

Von den histologischen Typen überwiegen zentral die undifferenzierten polymorphzelligen Formen, intermediär (leicht) die plattenepithelialen Carcinome und peripher die bronchiolär-alveolarzelligen Krebse.

Die kleinzelligen Carcinome finden sich zentral in 9,2 %, intermediär in 76,6 % und peripher in 14,2 %.

Die Anzahl der Operationsfälle überwiegt leicht intermediär wie auch peripher; in der zentralen Region sind die kleinzelligen Carcinome im Operationsgut nicht vertreten.

Als Fehlerquelle einer topographischen Einteilung sind außer Atelektasen, Abszessen und Metastasen (W. FISCHER 1931) besonders fließende Übergänge durch die submuköse Ausbreitungstendenz nach zentral zu beachten (KAHLAU 1954).

Ebenso kann der Befall der hilären Lymphknoten einen zentralen Tumor vortäuschen. Oft ist die genaue Lokalisierbarkeit des Primärtumors schwierig oder unmöglich. In dem Untersuchungsgut von WALTER und PRYCE (1955) ist der Ursprung in 22,0 % der Fälle nicht bestimmbar, in 18,4 % nur mit Wahrscheinlichkeit, d.h. nur in 59,6 % der Tumoren war der Ursprungsort exakt zu ermitteln.

Klinisch ist der Ausgangspunkt der Carcinome von besonderer Bedeutung wegen der schnellen lymphogenen Ausbreitung in der zentralen Region und wegen der frühzeitigen Fernmetastasierung durch einen raschen Einbruch in die relativ dünnwandigen Gefäße in der Lungenperipherie (LANGER und GUSMANO 1955, BALLANTYNE et al. 1957, COLLIER et al 1957). Deshalb wird von einigen Autoren in einer macroanatomisch-klinischen Korrelation ein größerer Vorteil vor der histologisch-klinischen Korrelation gesehen (CLEGG 1958, KARRER und WURNIG 1966).

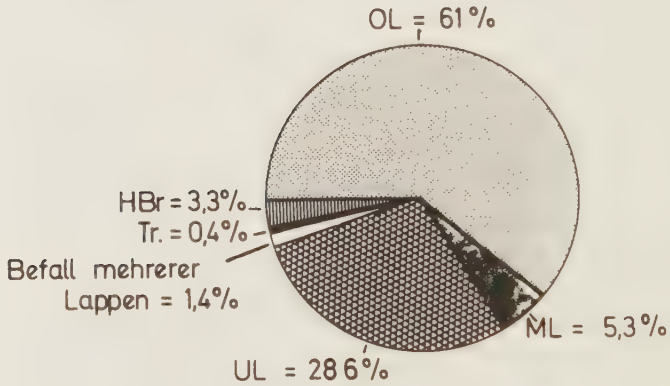
Aufgrund der wenig charakteristischen Zahlenverhältnisse und der ungenügend genauen Lokalisierbarkeit erscheint eine Korrelation von histologischem Tumortyp und Ursprungsort nicht sinnvoll.

Keinesfalls kann von der Lokalisation mit großer Wahrscheinlichkeit auf den histologischen Typ geschlossen werden. Wie Beispiele kleinzelliger und plattenepithelialer Carcinome peripheren Ursprungs zeigen, ist es auch nicht von Vorteil, den Begriff "peripher" für die Alveolarzellcarcinome zu reservieren. Die Bezeichnungen "zentral" und "peripher" werden durchweg mit dem Lungenhilus als Bezugspunkt angewandt. Ein Alveolarzellcarcinom kann durchaus in der Nähe des Lungenhilus entstehen und röntgenologisch ein zentrales Bronchuscarcinom vortäuschen. Da nicht jedem Abschnitt des Bronchialbaumes ein bestimmter Tumortyp zuzuordnen ist, verzichtet von ALBERTINI (1955) auf eine topographische Einteilung zugunsten einer histogenetischen Klassifizierung. Die topographischen Bezeichnungen haben also lediglich einen beschreibenden Wert und lassen keinen Rückschluß auf den Tumortyp bzw. dessen "Malignität" zu. Der Ursprungsort ist von großer Bedeutung für die Indikation zur Operation und die anzuwendende Operationstechnik und damit nur indirekt für die Überlebenszeit. Er ist ein mitentscheidender Faktor, der jeweils nur für ein Tumorindividuum gilt und für jeden histologischen Tumortyp ein anderes Schicksal bedeuten kann.

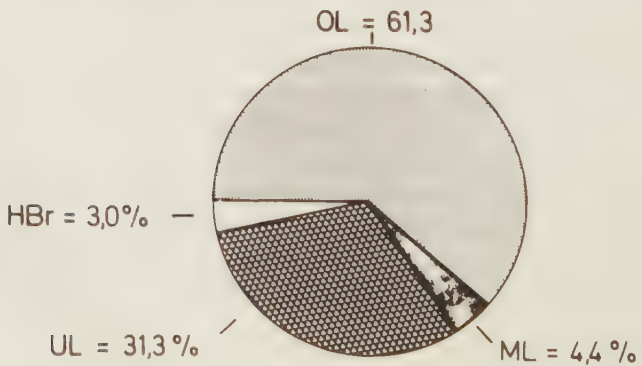
DER LAPPENBEFALL

Wie allseits bestätigt wird, sind die beiden Oberlappen häufiger von Carcinom befallen als die Unterlappen. KAHLAU (1954) glaubt hierin mit dem Hinweis auf die Tuberkulose, die Pneumokoniosen und andere pathogene Einflüsse den Grund in qualitativen, d.h. biologisch unterschiedlichen Reaktionsweisen zu sehen. Im Vergleich zu den Literaturangaben sind die Oberlappen in unserem Material relativ stark betroffen (Tab. 7, Fig. 8 bis 11). Deutliche Differenzen bezüglich des Operationsgutes und des Sektionsgutes ergeben sich nur bei den Tumoren der Hauptbronchen, wobei die schlechte Operabilität ursächlich in Betracht kommen dürfte.

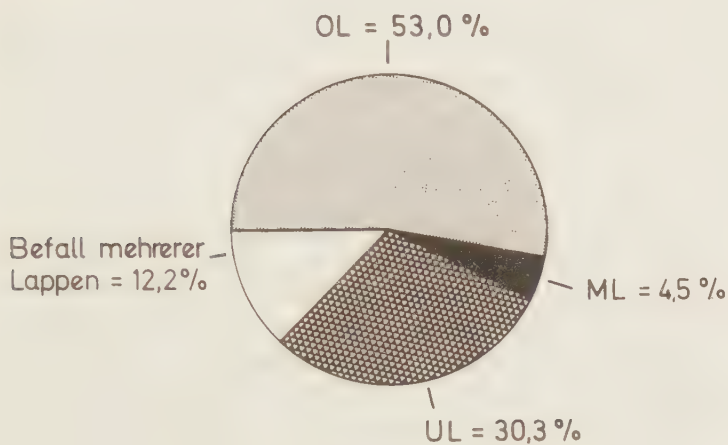
Lokalisation der Gesamtfälle in Prozent



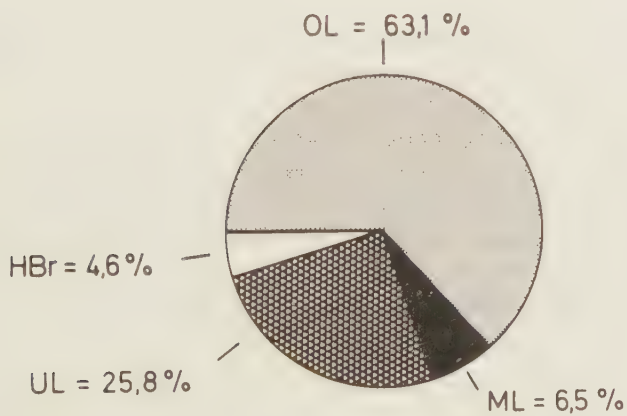
Lokalisation d. Plattenepith.-Carc. in Prozent



Lokalisation d. zylinderz. Carc. in Prozent



Lokalisation d. undiff. Carc. in Prozent



Dabei zeigen die großen Gruppen der histologischen Klassifikation ein annäherndgleiches Verhalten. Bei den zylinderezellig differenzierten Carcinomen ist nur der Anteil der isoliert im Oberlappen entstandenen Tumoren zugunsten der multifocal wachsenden Formen verringert, während Mittellappen und Unterlappen eine gleiche Verteilung wie die übrigen Formen aufweisen.

DIE SEITENVERTEILUNG

Nach der Literatur ergeben sich nicht stark abweichende, aber noch deutliche Unterschiede in Bezug auf die Seitenlokalisation. In unserem Material finden sich annähernd gleichartige Verhältnisse für beide Seiten, sowohl bei der Gesamtzahl der Fälle, als auch bei der Aufschlüsselung nach Operations- und Sektionsfällen (Tab. 18). Der geringe Prozentsatz bei "rechts und links" erklärt sich aus der Anzahl der Tumorherde bzw. einiger weit ausgebreiteter oder metastasierter Tumoren, die eine eindeutige Festlegung der Ursprungsseite nicht zuließen. Die Aufteilung in die einzelnen Untergruppen ergibt andere Werte bei den zylinderezellig differenzierten Formen, rechts 30,3 %, links 60,6 % und 9,1 % beiderseitig. Insgesamt sind die Unterschiede in unserem Material geringer als nach den Angaben in der Literatur (BOYD et al. (1954): 55 zu 40 zu 5 beiderseits, WATSON und BERG (1962): 58 zu 42, THEISS (1951): 60,5 zu 37,6 und 1,9 beiderseits, MÜLLY (1956): 56,0 zu 43,3 zu 0,7; OCHSNER et al. (1960): 53,4 zu 46,6 u.a.). Die Ursache für die Seitendifferenz wird von W. FISCHER (1949) in den quantitativen, d.h. in den gewichtsmäßigen Verhältnissen gesehen. Nach MARX (1963) betragen die Volumina rechts 55 und links 45 %. Die Lokalisation in der linken Lunge soll sich ungünstiger auswirken wegen des von der linken Seite her schnelleren Lymphabstromes zu den hilären Lymphknoten (SPJUT et al. 1961, NOHL 1964, VIETEN und GÜNTER 1969).

KLASSIFIZIERUNG NACH DEM T N M - SYSTEM UND
NACH DER CHIRURGISCHEN STADIENEINTEILUNG

=====

Nach Untersuchungen von JENNY und BUCHBERGER (in K. PREUSS 1969) an 4.000 Lungenkrebsfällen mit 1.300 Resektionen ist die Lebenserwartung besonders vom histologischen Typ, dem Tumorstadium zum Zeitpunkt der Operation und von der Art des Eingriffes abhängig; für die Chance einer Operation selbst ist dabei das Ausbreitungsstadium von vorrangiger Bedeutung. Auch KARRER und WURNIG (1964) betonen die Erleichterung der Prognosestellung und der Vergleichbarkeit der Fälle durch diese Stadieneinteilung. Die Operabilität bzw. die Ausbreitung der Tumoren bei nicht operierten Fällen zum Zeitpunkt des Todes kann als Maßstab für das biologische Verhalten betrachtet werden. Nach den Empfehlungen der INTERNATIONAL COMMISSION FOR STAGE - GROUPING IN CANCER AND FOR THE PRESENTATION OF THE RESULTS handelt es sich um folgende Einteilung (HARMER 1958 u. 1960, BLAHA et al. 1965):

Der Tumor (T) :

Ausbreitungsstadien nach topographischen oder anatomischen Gegebenheiten

- T₀ - Primärtumor nicht auffindbar.
- T₁ - Primärtumor auf den Ursprungsort begrenzt, technisch und prognostisch sehr gut operabel.
- T₂ - Primärtumor hat seinen Entstehungsort überschritten, aber noch nicht die Organgrenzen. Technisch und prognostisch operabel.
- T₃ - Primärtumor hat die Organgrenzen überschritten und ist mit der näheren Umgebung verwachsen. Radikale Entfernung mit dem Messer erscheint zweifelhaft; technisch operabler, prognostisch inoperabler Tumor.
- T₄ - Primärtumor greift breit auf die Nachbarschaft über. Technisch und prognostisch inoperabler Tumor.

Die regionalen Lymphknoten (N)

Na - Keine Lymphknotenschwellungen.

Nb - Vergrößerung der bronchopulmonalen Lymphknoten.

Nc - Vergrößerung der tracheobronchialen, der paratrachealen oder paroesophagealen Lymphknoten.

M - Die Fernmetastasen.

Die spezielle Anwendung der T - Stadieneinteilung auf die Lunge erfolgt analog der von BLAHA et al. (1965) vorgenommenen Empfehlung.

T₁ - Der Tumor ist auf das Segment begrenzt und hat nicht auf den Lappen- oder Stammbronchus übergreifen.

T₂ - Der Tumor schreitet über das Segment hinaus auf den Lappen- oder Stammbronchus fort.

T₃ - Der Tumor hat bei der Lappenatektase zum kompletten Verschluss des Lappenbronchus geführt, wobei es gewöhnlich zum Fortschreiten des Tumors bereits auf den Hauptbronchus kommt.

Bei den peripheren Carcinomen muß die Ausbreitungseinteilung modifiziert werden.

T₁ - Tumor auf den Entstehungslappen beschränkt.

T₂ - Tumor auf einen weiteren Lappen übergreifend oder bei verödetem Pleuraspalt bis an die Pleura parietalis heranreichend.

T₃ und T₄ - Ausmaß des Übergreifens auf die Brustwand oder andere Umgebung.

Chirurgische Stadieneinteilung

Stadium I Primärtumor auf den Entstehungsort T₁ + Na begrenzt. Keine Lymphknotenmetastasen.

Stadium II Primärtumor mit Überschreiten T₁ + Nb des Entstehungsortes, jedoch nicht T₂ + Na der Lungengrenze oder Metastasen T₂ + Nb in den bronchopulmonalen Lymphknoten.

Stadium III	Primärtumor mit Überschreiten der	$T_3 + Na$
	Lungengrenze oder Metastasen in	$T_3 + Nb$
	den tracheo-bronchialen, para-	$T_3 + Nc$
	trachealen oder paroesopha-	$T_1 + Nc$
	gealen Lymphknoten	$T_2 + Nc$
Stadium IV	Primärtumor mit breiter Ausbrei-	$T_4 + Na$
	tung auf die Nachbarschaft oder	$T_4 + Nb$
	Fernmetastasierung	$T_4 + Nc$
		$T_1 - T_4 + M$

Der chirurgischen Stadieneinteilung kommt insofern ein aussagefähiger Wert zu, als sich die Beurteilung der Lymphknotenbeteiligung auf den histologischen Nachweis auch makroskopisch nicht faßbarer Absiedlungen gründet.

Die Aufteilung des eigenen Untersuchungsgutes ist in graphischen Darstellungen wiedergegeben (Fig. 12 - 23, Tab. 9 - 11). Die Tafeln zeigen jeweils das Verhältnis der großen histologischen Gruppen bzw. der einzelnen Typen innerhalb der Gesamtzahl. Zusätzlich sind die Operations- und die Autopsie-Fälle besonders aufgeführt. Es sei noch einmal darauf hingewiesen, daß es sich bei den operierten Fällen um vollständig ektomierte Primärtumoren und die erreichbaren Lymphknoten handelt und nicht um Probeexcisionen bei Bronchoskopie oder bei Probethorakotomie.

1. Als große histologische Gruppen gelten die Plattenepithelcarcinome, die undifferenzierten Carcinome und die zylinderepithelialen Carcinome.

Im Durchschnitt liegen die Werte für T_2 zwischen 65 und 70 % der Fälle, sowohl im Operationsgut wie auch im Sektionsgut. Die Zylinderepithelialcarcinome zeigen zwar bei T_3 einen um 10 % höheren Anteil als die undifferenzierten Carcinome, der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Vergleicht man die Stadien T_2 und T_3 auch der übrigen Gruppen, insbesondere der Plattenepithelialcarcinome gegenüber allen Formen zusammen, so ergibt sich ebenfalls keine signifikante Differenz. Hiernach ist festzuhalten, daß alle histologischen Gruppen mit einem Häufigkeitsgipfel bei T_2 ein gleiches Verhalten zeigen.

Im Vergleich zwischen Operationsgut und Sektionsgut ist der relativ höhere Anteil der Zylinderzellcarcinome bei T_3 und der undifferenzierten Carcinome bei T_2 signifikant.

Die biologisch-dynamischen Unterschiede der einzelnen Carcinomformen werden erst durch die lymphogene (N) und hämatogene (M) Ausbreitung sichtbar. Fig. 13 zeigt den Befall der hilären Lymphknoten (Nc) besonders durch die undifferenzierten Carcinome. Nach der χ^2 -Berechnung für 2 Freiheitsgrade ist die Differenz der Häufigkeiten der großen histologischen Gruppen zwischen Nb und Nc statistisch gesichert und mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 1 % hochsignifikant. Die Plattenepithelcarcinome haben demnach mit nur 31,1 % bei Nc einen relativ gutartigen Verlauf. Bei den Sektionsfällen haben die zylinderzellig differenzierten Krebse die niedrigste Metastasierungsrate.

Die Auswertung der entsprechenden chirurgischen Stadien (Fig. 14) ergibt bei dem prognostisch günstigen Stadium II im Operationsgut ein Überwiegen der Plattenepithelcarcinome gegenüber den undifferenzierten und zylinderzelligen Formen mit 51,4 % zu 39,6 % und 29,0 %. Auch bei den Sektionsfällen liegt die Metastasierungsrate der Plattenepithelcarcinome niedriger als bei den anderen Formen (65,0 % gegen 8,1 % und 82,8 %) in Stadium IV (M in Fig. 13 und Stadium IV in Fig. 14).

In der Reihenfolge der Tumorausbreitung, Metastasierung und damit der Operabilität zeigen also die Plattenepithelcarcinome ein prognostisch günstigeres Verhalten als die undifferenzierten und die zylinderzellig differenzierten Formen, die besonders im Sektionsmaterial weitgehend stadiengleich sind.

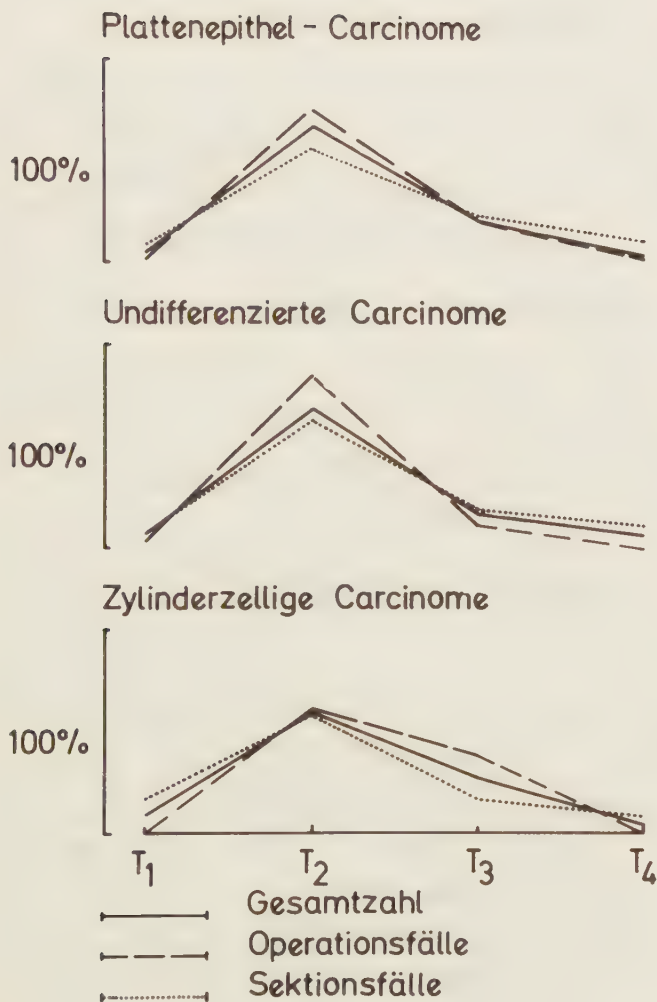


Fig.: 12

Ausbreitungsstadien des Primärtumors

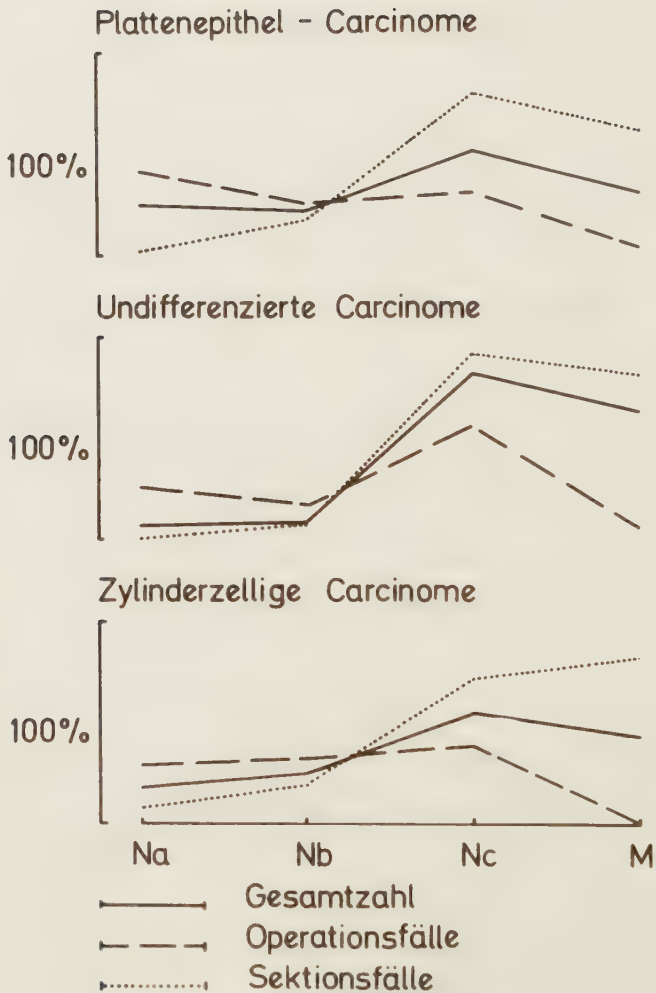
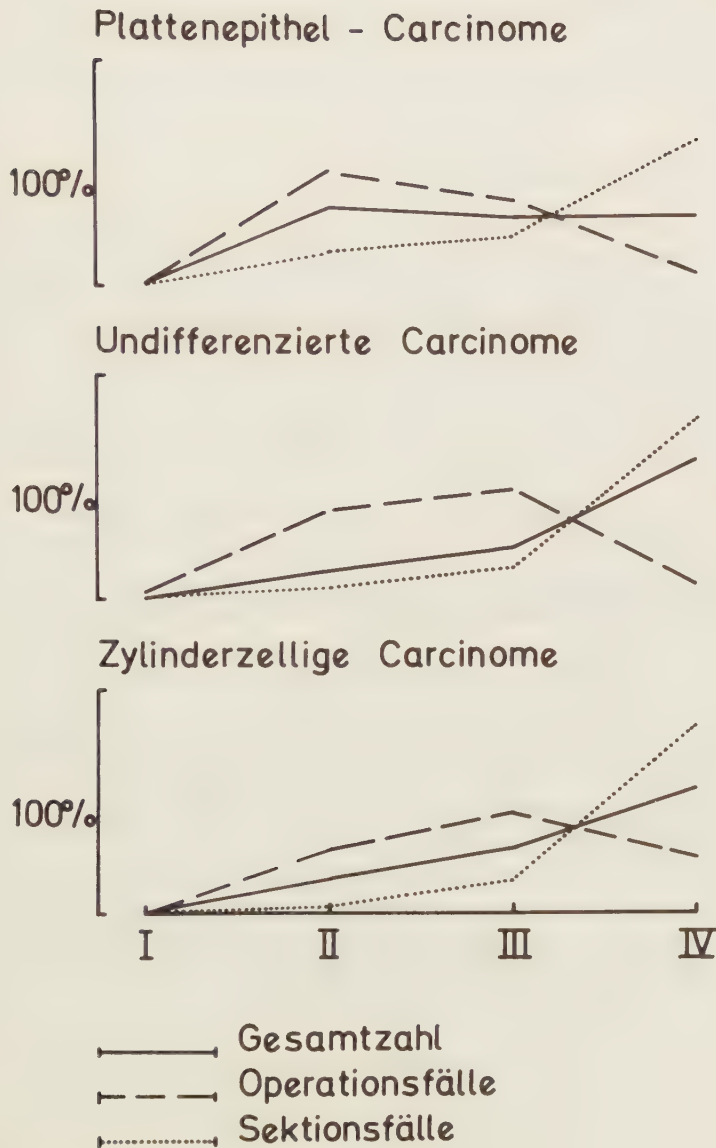


Fig.: 13

Stadium der lymphogenen und hämatogenen
Metastasierung



II. Die einzelnen histologischen Typen mit ihren Untergruppen

Eine gleichartige Untersuchung der einzelnen Typen und ihrer Untergruppen soll klären, inwieweit die histologisch abgrenzbaren Gruppierungen im klinischen Verhalten differente Einheiten bilden.

1. Die Plattenepithelcarcinome

Mehr als die Schleimbildung bei den Zylinderzellcarcinomen wird der Hornbildung bei den Plattenepithelcarcinomen ein prognostischer Wert beigemessen. Dabei müssen sich je nach Definition zwangsläufig große Unterschiede ergeben. Wird ein klein- oder polymorphzelliges Gewächs mit einem verhornenden Areal zu den verhornenden Plattenepithelcarcinomen gerechnet, dürfte der Verlauf ein anderer sein als wenn nach der quantitativen Mehrheit der Tumorzellen klassifiziert wird.

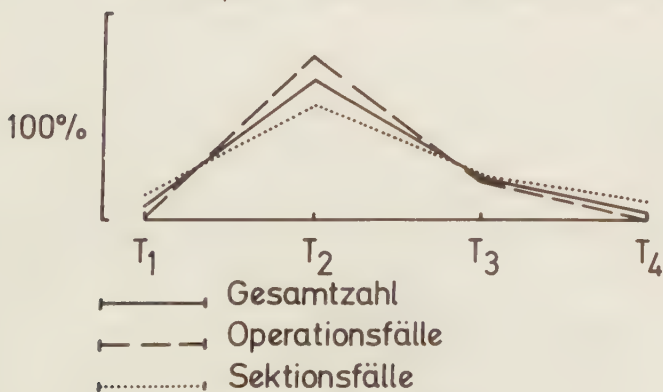
Die Gruppen zeigen im T N M - System ein fast gleichsinniges Verhalten (Fig. 15 - 17). Bei T₂ überwiegen die nicht verhornenden Krebse geringfügig im Operationsgut (79,3 zu 72,6 %, Fig. 15), während die verhornenden Carcinome einen geringeren Befall der hilären Lymphknoten (Nc) aufweisen (22,6% zu 37,0 %, Fig. 16). Auch im Bereich der chirurgisch gut operablen Stadien I. u. II (Fig. 17) ergeben sich keine Unterschiede, erst im Stadium III sind die nichtverhornenden Carcinome etwas weniger häufig als die verhornenden (32,3 % zu 44,6 %). Die Fernmetastasen (M) sind, am Sektionsgut ermittelt, zahlreicher als bei den verhornenden Krebsen (66,7 % zu 51,3 %).

Insgesamt zeigt sich, daß bei den Plattenepithelcarcinomen die Hornbildung kein verhaltenscharakteristisches Merkmal darstellt. Für Therapie und Prognose ist entscheidend, daß es sich um ein differenziertes epidermoides Carcinom handelt.

Plattenepithel - Carcinome mit Verhornung



Plattenepithel - Carcinome ohne Verhornung



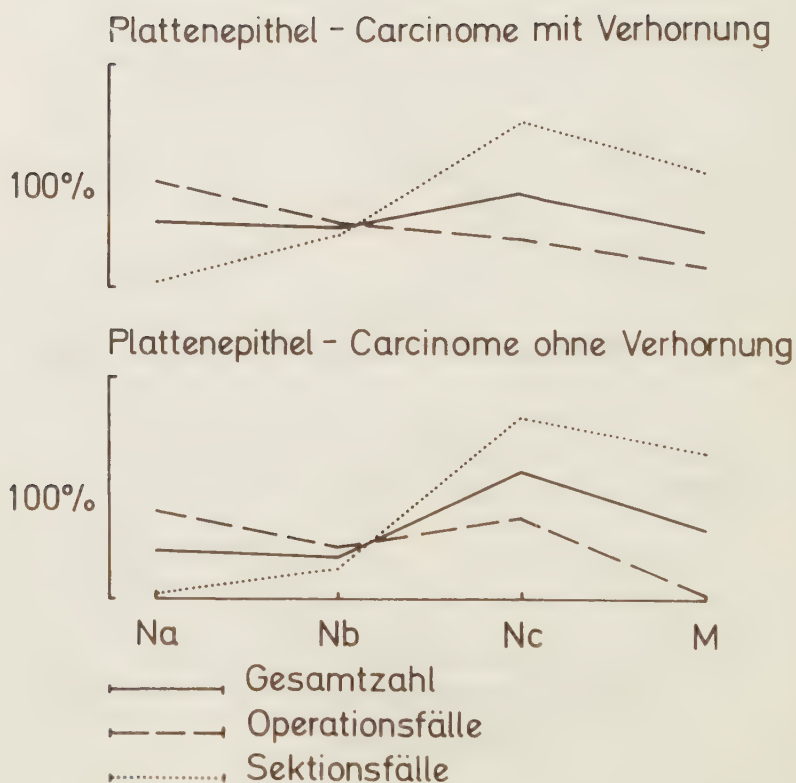


Fig.: 16

Stadien der lymphogenen und hämatogenen
 Metastasierung

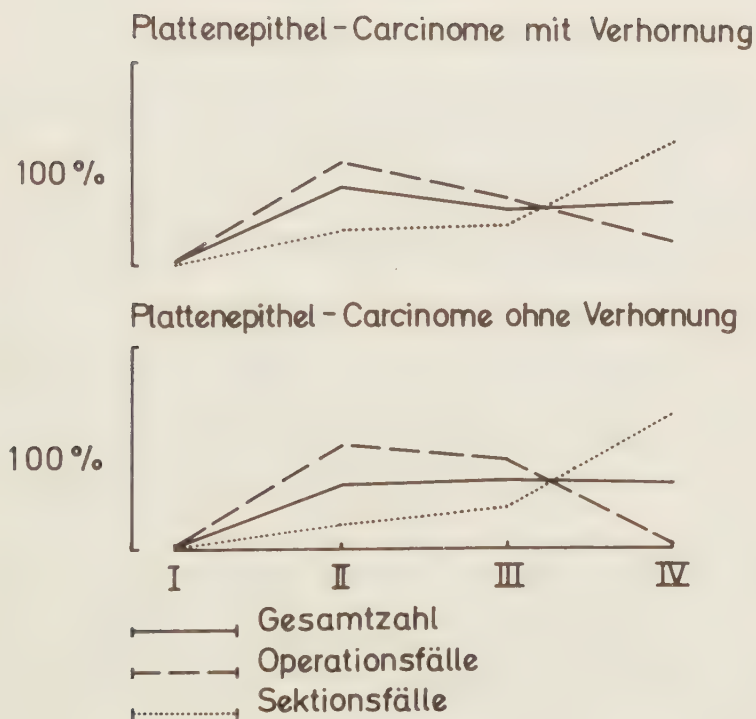


Fig.: 17

2. Die undifferenzierten Carcinome

Ebenso wie bei den Plattenepithelcarcinomen hat die Mehrzahl der undifferenzierten Carcinome (nämlich um 85 %) lediglich das Ausbreitungsstadium T_2 erreicht, d.h. die Organgrenzen noch nicht überschritten (Fig. 18). Diesbezüglich besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Plattenepithelcarcinomen und den undifferenzierten Carcinomen im Stadium T_2 . Diese Tatsache ist bemerkenswert, da den undifferenzierten Formen allgemein eine relativ hohe Wachstumspotenz zugeschrieben wird. Der Prozentsatz der Operationsfälle liegt bei T_2 im Durchschnitt um 20 % höher als der der Sektionsfälle.

Die histologischen Untergruppen unterscheiden sich erst in Bezug auf die Metastasierung (Fig. 19). Bei den Operationsfällen sind die hilären Lymphknoten (Nc) in 68,7 % der kleinzelligen und in 51,4 % der groß- und polymorphzelligen Carcinome befallen. Innerhalb des Sektionsgutes zeigen die kleinzelligen Carcinome einen höheren Anteil der Fernmetastasierung. Entsprechend findet sich der Großteil der kleinzelligen Formen (76,7 %) bei Stadium IV (Fig. 20), während die groß- und polymorphzelligen Carcinome häufiger in den Stadien I - III vertreten sind (53,6 %).

Vergleichbare Werte bezüglich des kleinzelligen Carcinoms haben BLAHA et al. (1965) ermittelt. Von 130 operierten Fällen entfallen 20,8 % auf die Stadien I und II, 79,2 % auf die Stadien III und IV. Von den 16 Fällen des eigenen Operationsgutes entfallen 31,2 % auf die ersten beiden Stadien und 68,8 % auf die Stadien III und IV.

Insgesamt ist nach der chirurgischen Stadieneinteilung für die Operationsindikation lediglich die Feststellung eines undifferenzierten Carcinoms von Bedeutung, quoad vitam haben bei den nicht operierten Fällen die kleinzelligen Carcinome wegen der höheren Metastasierungsrate eine ungünstigere Prognose.

3. Die zylinderezellig differenzierten Carcinome

Trotz der verhältnismäßig kleinen Anzahl (27 Adenocarcinome 39 Bronchiolär-Alveolarzellcarcinome und Lungenadenomatosen) lassen sich die Ausbreitungstendenzen in der kurvenmäßigen Auswertung erkennen.

Undifferenziert - kleinzellige Carcinome



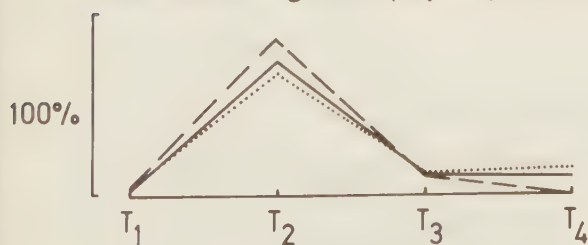
Undifferenziert - großzellige Carcinome



Undifferenziert - polymorphzellige Carcinome



Undifferenziert - großz. u. polymorphz. Carcinome



- Gesamtzahl
- - - Operationsfälle
- ... Sektionsfälle

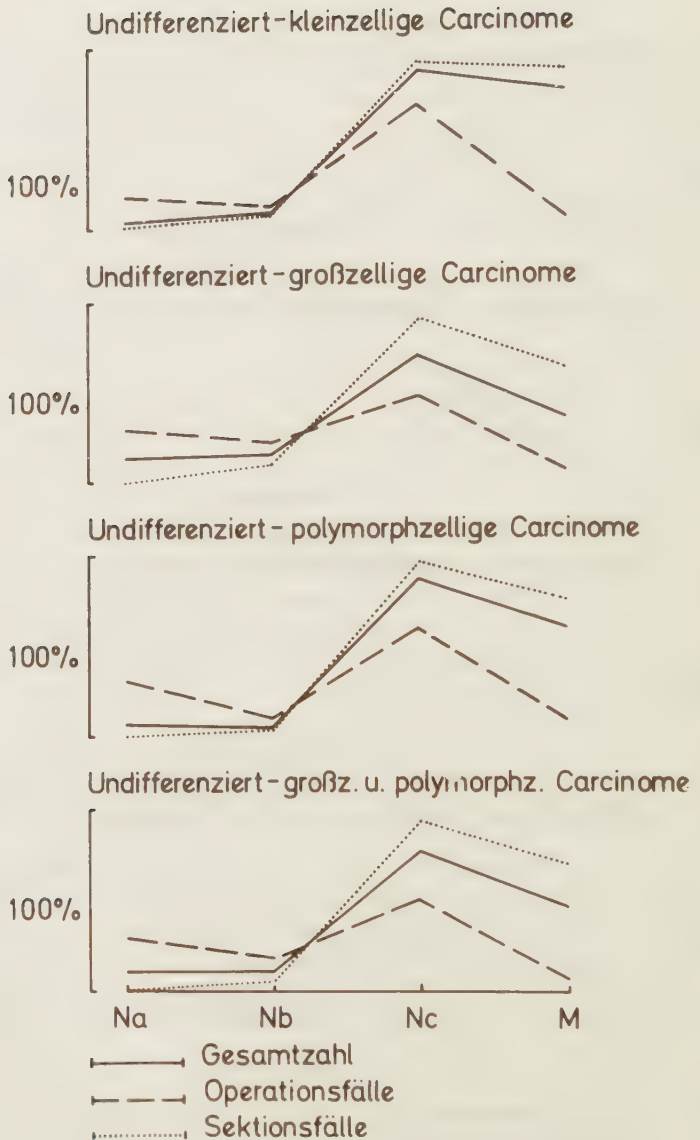


Fig.: 19

Stadien der lymphogenen und hämatogenen Metastasierung

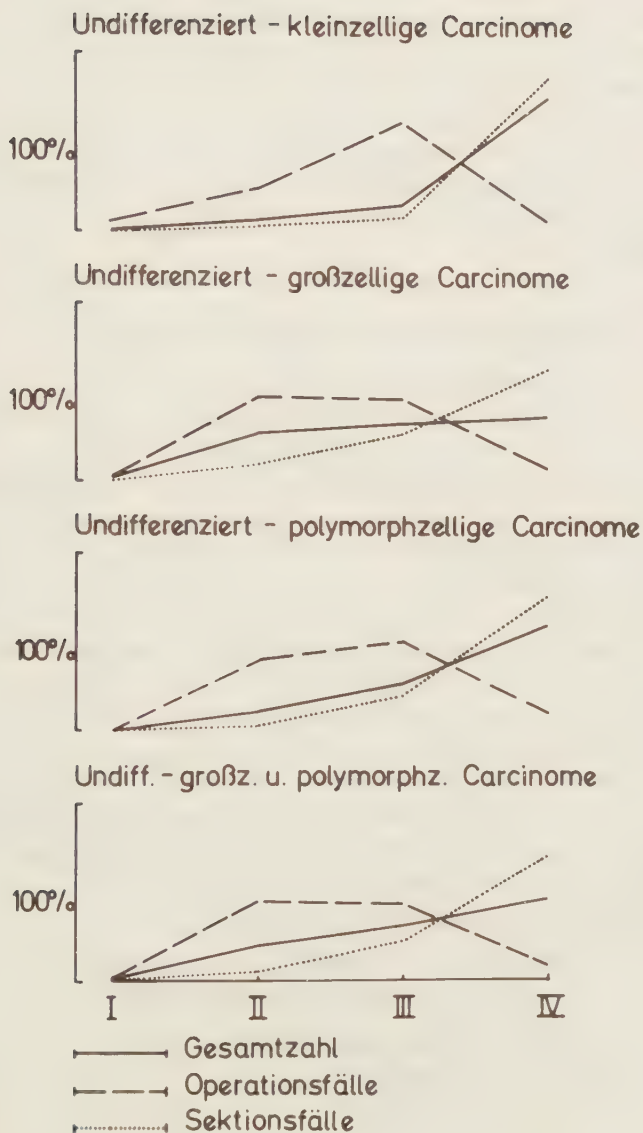


Fig.: 20
Chirurgische Stadien

Der Häufigkeitsgipfel liegt wie bei den übrigen histologischen Typen bei T_2 (Fig. 21). Die Metastasierung in die hilären Lymphknoten ist am häufigsten bei den Adenocarcinomen erfolgt (Fig. 22), die Fernmetastasierung ist in beiden Gruppen etwa gleich. Deutliche Unterschiede zeigen sich bei der chirurgischen Stadieneinteilung (Fig. 23). Innerhalb der gut operablen Stadien I und II sind die Adenocarcinome nicht vertreten, während die Bronchiolär-Alveolarzellcarcinome und Lungenadenomatosen mit 52,9 % eine relativ gute Operabilität aufweisen.

Zusammenfassung

=====

Bei allen histologischen Haupt- und Untergruppen hat der Primärtumor in der Mehrzahl der Fälle die Organgrenzen noch nicht überschritten (Kontinuitätsausbreitung bis T_2). Deutliche Unterschiede ergeben sich jedoch bezüglich der lymphogenen und hämatogenen Metastasierung und entsprechend in den chirurgischen Stadien. Hiernach lassen sich die histologischen Typen in der Reihenfolge zunehmender "Malignität" gliedern: Plattenepithelcarcinome, Bronchiolär-Alveolarzellcarcinome und Adenocarcinome, undifferenzierte groß- und polymorphzellige Carcinome sowie undifferenzierte kleinzellige Carcinome. Diesen Relationen ist zu entnehmen, daß biologische Wertigkeit, Operabilität und damit die Prognose primär vom Zelltyp des Carcinoms abhängig sind. Dabei ist von entscheidender Bedeutung, ob es sich um einen differenzierten oder um einen undifferenzierten Zelltyp handelt. Eine klinikorientierte Klassifikation der Lungenkarzinome würde entsprechend unterteilen in

- I. überwiegend differenzierte Carcinome mit
 - a) Differenzierung in Richtung Plattenepithel und
 - b) Differenzierung in Richtung Zylinderepithel sowie
- II. überwiegend undifferenzierte Carcinome mit
 - a) polymorphzelligem und
 - b) kleinzelligem Zelltyp.

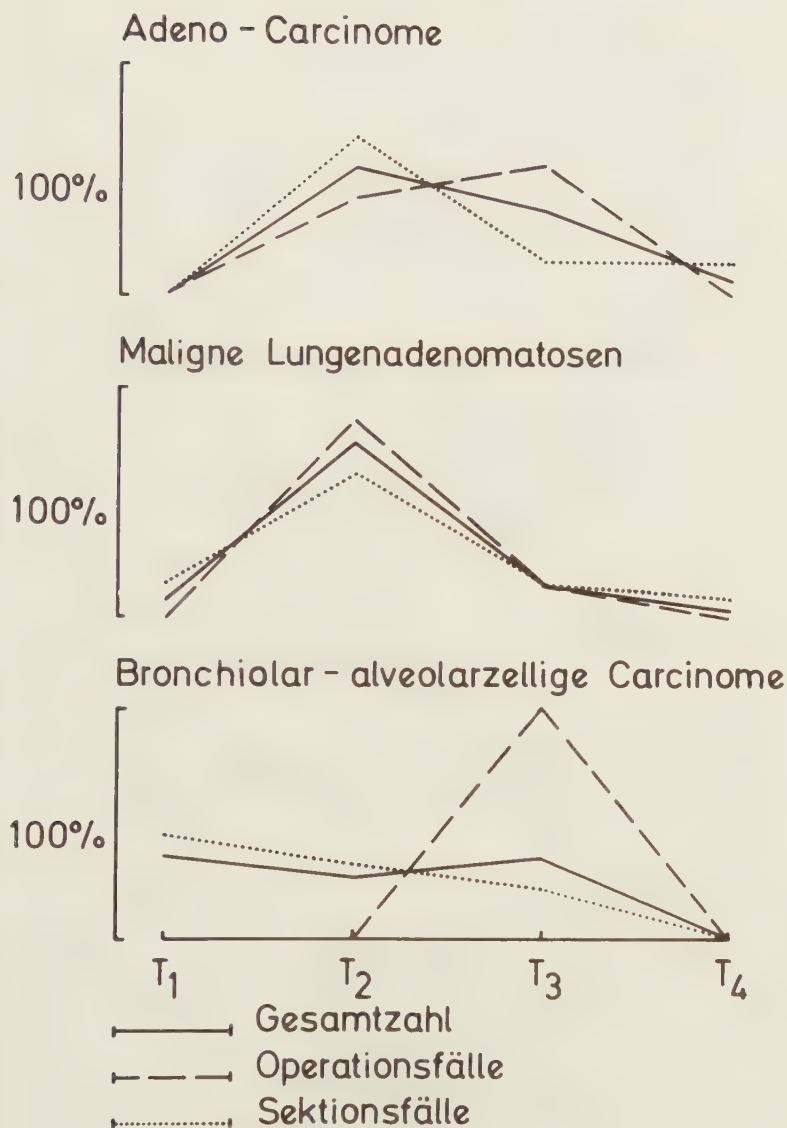


Fig.: 21

Ausbreitungsstadien des Primärtumors

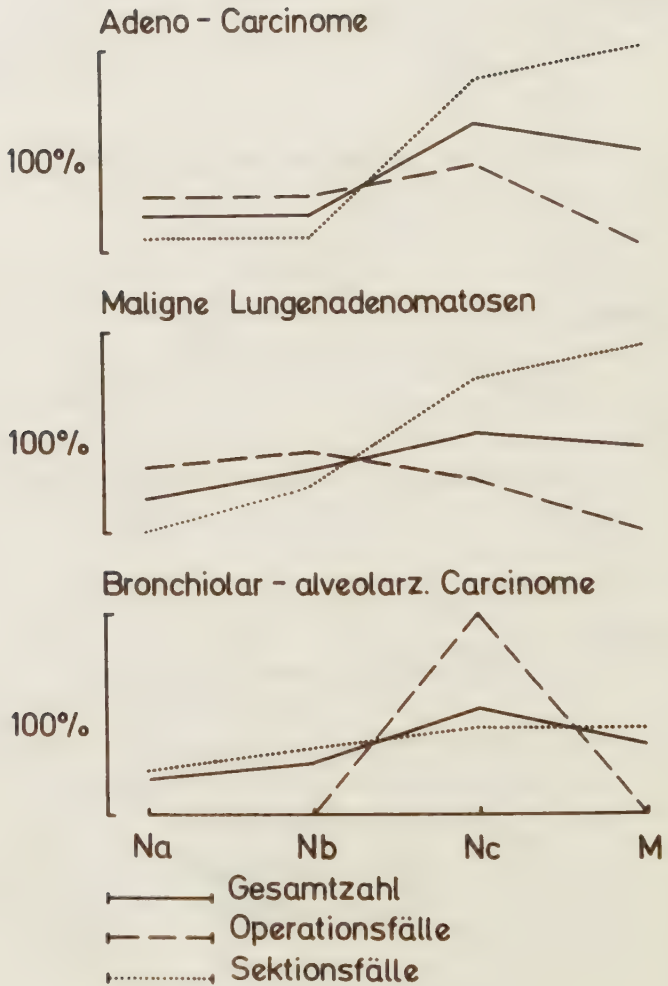


Fig.: 22

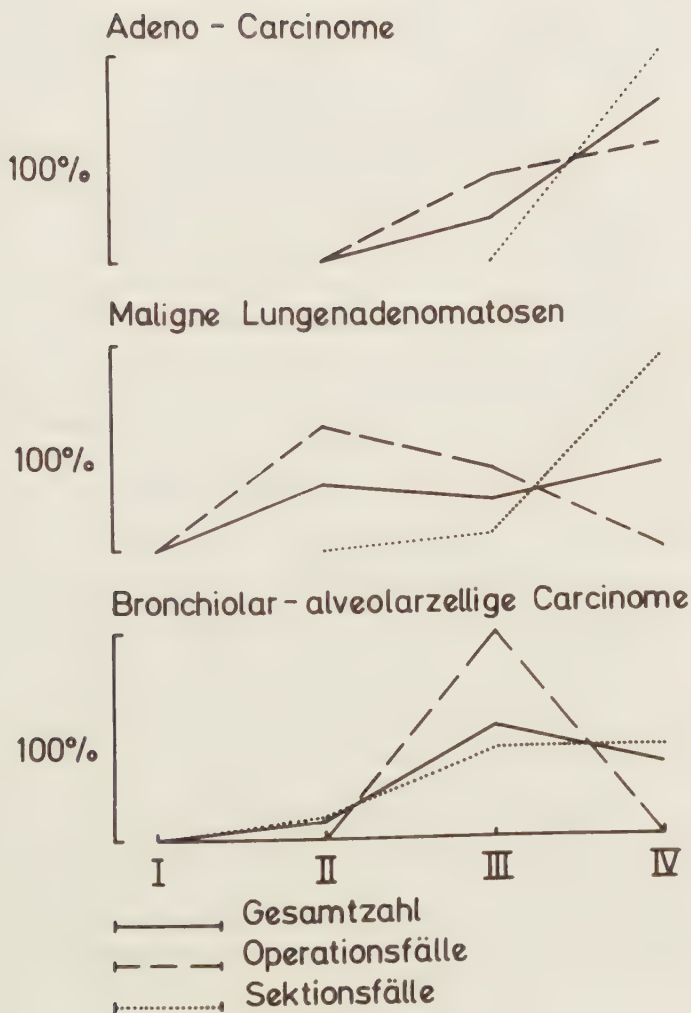


Fig.: 23

Weitere Malignitätsbestimmungen nach dem biologischen Verhalten
=====

Jede histologische Untersuchung wird nur ein Momentbild des Tumors erbringen und die eingangs gezeigten Unsicherheitsfaktoren von klinischer und morphologischer Seite enthalten. Bestimmend für den Malignitätsgrad ist im eigentlichen nur die Korrelation des Zeitfaktors mit der Beziehung des Tumors zu den übrigen Teilen des Körpers. " Kürze der Vorgeschichte und Aufdringlichkeit der Symptome können daher gewissermaßen als Ausdruck der Malignität gewertet werden " (BLAHA et al. 1965). Zahlreiche Versuche, die Wachstumsaktivität der Tumoren in Malignitätsgrade zu gliedern, sind unternommen worden. RÖSSLE (1950) hat die vier Stadien des matriciden, desmociden, horociden und haemociden Wachstums unterschieden. Aus retrospektiven Studien hat WALTHER (1948) für die einzelnen histologischen Typen einen Malignitätsindex errechnet, dessen Bewertung nach kontinuierlicher Ausbreitung, lymphogener und haematogener Metastasierung im wesentlichen den späteren Einteilungsstadien nach dem A, B, C, - 1, 2, 3, - System SALZER's und dem TNM - System der I.C.P.R. entspricht. HIGGINS und BEEBE (1967) haben in Verlaufsuntersuchungen 40 Faktoren untersucht, von denen für eine mindestens dreijährige Überlebenszeit die Tumorausdehnung in der Lunge, das Alter zum Zeitpunkt der Operation sowie das Ausmaß der hilären, mediastinalen und haematogenen Metastasierung am bedeutsamsten erscheinen. Eine Erklärung für die unterschiedliche Prognose der einzelnen histologischen Typen wird in Beziehungen zwischen Tumortyp und Gefäßeinbruch gesehen (BALLANTYNE et al. 1957, COLLIER et al. 1957, NOHL 1964), in einer genetisch bedingten Resistenz der Carcinomträger bzw. Reaktivität der Bronchialschleimhaut auf verschiedene carcinogene Reize (WATSON 1965, THORARINSSON 1967) sowie in Beziehungen zwischen histologischem Typ, Ausbreitungsart und Alter (CAPPELEN et al. 1961). Allgemein gelten als prognostisch bedeutsame Faktoren das Alter, die Operabilität (BIGNALL und MOON 1955), das Geschlecht (WATSON und SCHOTTENFELD 1968), die

Tumorgröße und Symptomendauern (RÜHL 1959, JONES et al. 1967), der Ursprungsort und die erreichbare kurative Bestrahlungsdosis (BERNDT 1969).

In einer Untersuchung über 250 unbehandelte Fälle konnte BUDINGER (1958) keine signifikanten Beziehungen zwischen Tumortyp, Ausbreitungsart, Alter, Geschlecht, Ursprungsort und Tumorgröße finden; demgegenüber wird von der Mehrzahl der Autoren die Abhängigkeit der Prognose vom Zelltyp des Carcinoms herausgestellt (BALO 1957, BARIËTY et al. 1967, BARRET 1958, CARLISLE et al. 1951, COHEN and HOSSAIN 1966, BIGNALL und MOON 1955, BOYD et al. 1954, EWING 1942, KIRKLIN et al. 1955, McDONALD 1951, OBIDITSCH-MAYER und STRAHBERGER 1952, OCHSNER et al. 1960, O'NEAL et al. 1957, REID and CARR 1961, TOFT 1955, UMIKER 1960, 1961 u.a.).

Allgemein gilt, wie JENNY und BUCHBERGER (in K. PREUSS 1969) an 4.000 Fällen festgestellt haben, daß die Lebenserwartung stufenweise vom Plattenepithelcarcinom über das polymorphzellige zum kleinzelligen Carcinom abnimmt.

ZUR MORPHOLOGIE DER LUNGENCARCINOME

Wie der Vergleich der Einteilungsschemata gezeigt hat, gibt es nur verhältnismäßig wenige übereinstimmende Klassifizierungen. Die Ursache liegt in der ausgeprägten Polymorphie der Lungencarcinome und in der entsprechend unterschiedlichen Bewertung der morphologischen Befunde durch verschiedene Untersucher. Es ist z.B. von großer Bedeutung, ob ein Tumor nach dem überwiegenden Zelltyp oder nach dem höchst erreichten Differenzierungsgrad eingeordnet wird. In kleinzelligen Carcinomen etwa werden häufig Areale mit plattenepithelialer Differenzierung gefunden. Je nach Zuordnung schwanken die Häufigkeitsangaben zwischen 14 und 46 % (KARRER und WURNIG 1966).

Einen Anhalt für die Breite der Klassifizierungsmöglichkeiten ergibt die prozentuale Erfassung der einzelnen Differenzierungs- und Strukturmerkmale. Bei der histologischen Nachuntersuchung der

eigenen 238 operativ gewonnenen Lungencarcinome finden sich, allein oder in Kombination, Plattenepithelformationen in 70%, Areale undifferenzierter Zellen in 51 % und adenoide Strukturen oder Zylinderzellen in 26 % der Fälle. Insgesamt zeigen nur 53 % der Carcinome ein monomorphes Bild, in 47 % treten zwei oder mehrere Zelltypen auf. Von den einzelnen Carcinomtypen besitzen die Plattenepithelcarcinome die geringste, die Zylinderepithelcarcinome die am stärksten ausgeprägte Polymorphie. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt ASHLEY (1967) mit Plattenepithelformationen in 60 %, undifferenzierten Arealen in 29 % und adenoiden Strukturen bzw. Zylinderzellformationen in 11 %. Bei WILLIS (1967) dagegen sind undifferenzierte Strukturen (64 %) und Drüsenstrukturen (36 %) häufiger als die Plattenepithelformationen (23 %). Der Anteil der heterogenen Formen liegt bei OLCOTT (1955) mit 35 % und bei WILLIS (1967) mit 23 % niedriger als der im eigenen Untersuchungsgut, bei BUDINGER (1958) und ASHLEY (1967) mit 80 bzw. 87 % etwas höher.

Die Polymorphie innerhalb eines Tumors ist von wesentlicher Bedeutung für die Auswertung relativ kleiner Tumorproben bei Probeexcisionen und bei der Sputumcytologie. In etwa 70 bis 90 % läßt sich ermitteln, ob es sich um ein malignes Gewächs handelt oder nicht (FISCHNALLER 1964). Die Bestimmung der histologischen Tumortypen ergibt allerdings sehr unterschiedliche Werte.

Am häufigsten werden die kleinzelligen Carcinome identifiziert (bis 100 % bei UMIKER 1961), weniger häufig die Plattenepithelcarcinome und bedeutend weniger die Adenocarcinome.

Für die Klassifizierung der Lungencarcinome erscheint es deshalb notwendig, zu einer möglichst eindeutigen Bewertung der verschiedenen morphologischen Merkmale zu gelangen. Es kann davon ausgegangen werden, daß sich die Cancerisierung an der Basalzelle bzw. Alveolardeckzelle vollzieht und daß das anschließende Tumorzellwachstum nach denselben Gesetzmäßigkeiten abläuft, die im Bereich des physiologischen Wachstums gültig sind.

Die Vielfältigkeit der Erscheinungen, die "Entdifferenzierung" und der organoide bzw. histioide Bau können nur im Vergleich mit der Matrix beurteilt werden, weshalb der normalanatomische Bau der Lunge kurz vorangestellt wird.

Die normale Bronchienschleimhaut

Die größeren Bronchen sind von einem mehrreihigen Flimmerepithel ausgekleidet. Die Aufteilung des Bronchialbaumes in Bronchioli wird uneinheitlich beschrieben. Während nach den meisten Autoren ein Durchmesser unter 1 mm und das Fehlen von Knorpelspannen für die Bronchiolen charakteristisch sind, unterscheidet ENGEL (1962) nach dem histologischen Bild allein ("true nature of bronchioli"). Danach liegt der Hauptunterschied nicht in den Größenunterschieden, sondern in der Einbettung der Bronchen in das interstitielle Gewebe der Septen, während die Bronchioli im Lungengewebe selbst gelegen sind, ohne also durch Septen vom respiratorischen Gewebe getrennt zu sein. Die Bronchen liegen demnach strenggenommen "extrapulmonal" und die Bronchioli "intrapulmonal". Das Bronchiolar-epithel besteht aus kubischen bis niedrigzylindrischen Zellen und einer Schicht zerstreut liegender flacher Basalzellen. Allgemein nimmt die Epithelhöhe mit der Weite der Bronchioli nach proximal zu. Auch die basalen Zellen werden zahlreicher und nehmen eine rundliche Gestalt an. Ab einem Durchmesser von 0,5 - 0,4 mm bilden sie eine zusammenhängende, wenn auch unregelmäßige Schicht, die mit zunehmender Lichtung regelmäßiger wird. ENGEL hält drei Zelltypen in der Schleimhaut der Bronchioli auseinander:

1. - hohe schlanke Zylinderzellen, ähnlich denen der Bronchen, mit einer regelmäßigen Lage runder Zellen basal,
2. - flachzylindrische Zellen mit einer unregelmäßigen Basalzellage in den mittleren Bronchioli und
3. - kubische Zellen in den kleinen Bronchioli.

Die Übergänge in das Alveolarepithel können entweder abrupt oder gleitend gestaltet sein.

Die Alveolen selbst sind lückenlos von einem kontinuierlichen Epithelbelag ausgekleidet (GIESEKING 1956, BARGMANN und KNOOP 1956, SCHULZ 1956 und 1957, BARGMANN 1967).

BUCHER (1967) unterscheidet große Alveolarzellen, die in den Nischen zwischen den Kapillaren sitzen, von kleinen Alveolarzellen, die mit ihren breiten Plasmaausläufern die Kapillaren überdecken. Entgegen den Angaben von HAYEK's (1953) gibt es also keine "nackten" Lungenkapillaren, sondern nur einen wechselnd dicken Plasmaüberzug. Dieser soll eine Dicke von 0,15 bis 0,5 μ besitzen (GIESE 1960, MARX 1963). Die Deckzellen besitzen feine Cytoplasmafüßchen von 0,4 μ Länge und 60 bis 120 μ Breite (SCHULZ 1956), wodurch die atmungsaktive Oberfläche stark vergrößert wird. Zwischen Deckzelle und Kapillare liegt ein feiner Spalt, der elektronenoptisch leer ist oder von Fasern ausgefüllt wird. Die Alveolardeckzellen haben neben ihrer außerordentlichen Plastizität die Fähigkeit der Phagocytose, Speicherung, Granulabildung (KOECKE 1958) und der amöboiden Beweglichkeit. Deshalb wurde früher ihre Herkunft aus dem Mesenchym abgeleitet (FRIED 1958, EVEN und ROUJEAU 1961). Ihre epitheliale Genese ist jedoch erwiesen (SCHULZ 1956); von HAYEK (1952) und WALLRAFF (1967) halten die Deckzellen für eine direkte Fortsetzung des Bronchialepithels. Die beobachteten Vakuolen in Cytoplasma deuten PORTER und BONNVILLE (1965) als Zeichen einer Phagocytose-tätigkeit, weshalb sie die in den Nischen sitzenden Deckzellen auch als potentielle Macrophagen ansehen (Staubzellen mit Microvilli). Von HAYEK (1953) hält die Vakuolen für Zeichen eines Sekretionsvorganges. Ähnliche Vakuolen, Grübchen und Bläschen sind auch in den Endothelzellen der Kapillaren nachweisbar (Pinocytose), worin ein mögliches Zusammenwirken zwischen den Deckzellen und den Endothelzellen gesehen wird.

Ihre Form sollen die Deckzellen noch vor dem ersten Atemzug erhalten (von HAYEK 1952, BUCHER 1967), ihre typische Verteilung soll sich jedoch erst nach der Geburt einstellen (GIESE 1961). Sie besitzen eine bestimmte Reagibilität auf die Sauerstoffspannung, auf die CO_2 - Spannung (von HAYEK 1951, POLICARD et al. 1959), auf Adrenalin und Acetylcholin, womit ihnen eine Regulierung der Gas-Diffusionsstrecke zugesprochen wird (BARGMANN und KNOOP 1936; von HAYEK 1951). WEIBEL et al. (1966) haben elektronenoptisch einen feinen Flüssigkeitsfilm in der Alveolarflüssigkeit der Ratte festgestellt, der tubuläre Myelinfiguren enthält, deren Herkunft noch nicht geklärt ist.

Die Gesamtheit der form- und funktionsgebundenen Eigenschaften hat immer wieder den Gedanken an eine Zellart *sui generis* aufkommen lassen ("Pneumocyten", Keulenzellen (LÜDERS und THEMEL 1954, LÜDERS 1959, HABERLAND 1964)) oder die Entstehung aus zwei Keimzonen mit Schaltzellen des Bronchialepithels und einer alveolären Endknospe, der Pneumomere (BRANDT 1926).

Zusammenfassend kann festgehalten werden:

- Bronchialepithel und Alveolarepithel bilden eine ontogenetische Einheit,
- Ausgangszelle der physiologischen Erneuerung des Bronchialepithels ist die basale Reservezelle,
- Reservezellen sind bis zum Übergang in das Alveolarepithel nachweisbar;
- die Alveolardeckzelle besitzt bestimmte form- und funktions-physiologische Merkmale, welche auf die besonderen biotechnischen Strukturen ihres Standortes abgestimmt sind.

Ob es sich bei den Deckzellen um eine Modifikation bzw. Transformation der Bronchialepithelien (Basalzellen?) handelt (HERBUT 1944 und 1946, SCHULZ 1957) oder um eine Zellart *sui generis* (zwei Keimzonen), ist noch nicht entschieden.

Formale Regeneration und Herleitung der einzelnen Carcinomtypen =====

Die Tumorentstehung läßt sich theoretisch herleiten aus einer Zelle, aus einem Zellverband, aus mehreren räumlich getrennten Zellen, aus sogenannten Blastemfeldern (BÖHMIG 1950) oder aus ganzen Arealen im Sinne der Feldtheorie von WILLIS (1948, 1967).

In jedem Falle handelt es sich um eine pluripotente Matrix. Das Auftreten der verschiedenen Differenzierungsmöglichkeiten läßt sich nach dem Modell der physiologischen Regeneration, das WEICKER (1955) für die Erneuerung im haemopoetischen System entwickelt hat, erläutern; WEICKER unterscheidet formal folgende Zellteilungsmöglichkeiten:

- A. Die homoplastische Teilung mit Ausbildung zweier Tochterzellen, die in ihren Volumen- und Massenrelationen der Mutterzelle isomorph sind.
- B. Die heteroplastische Teilung, bei der eine oder beide Tochterzellen von der Mutterzelle verschieden sind.

Hierbei gibt es drei Möglichkeiten:

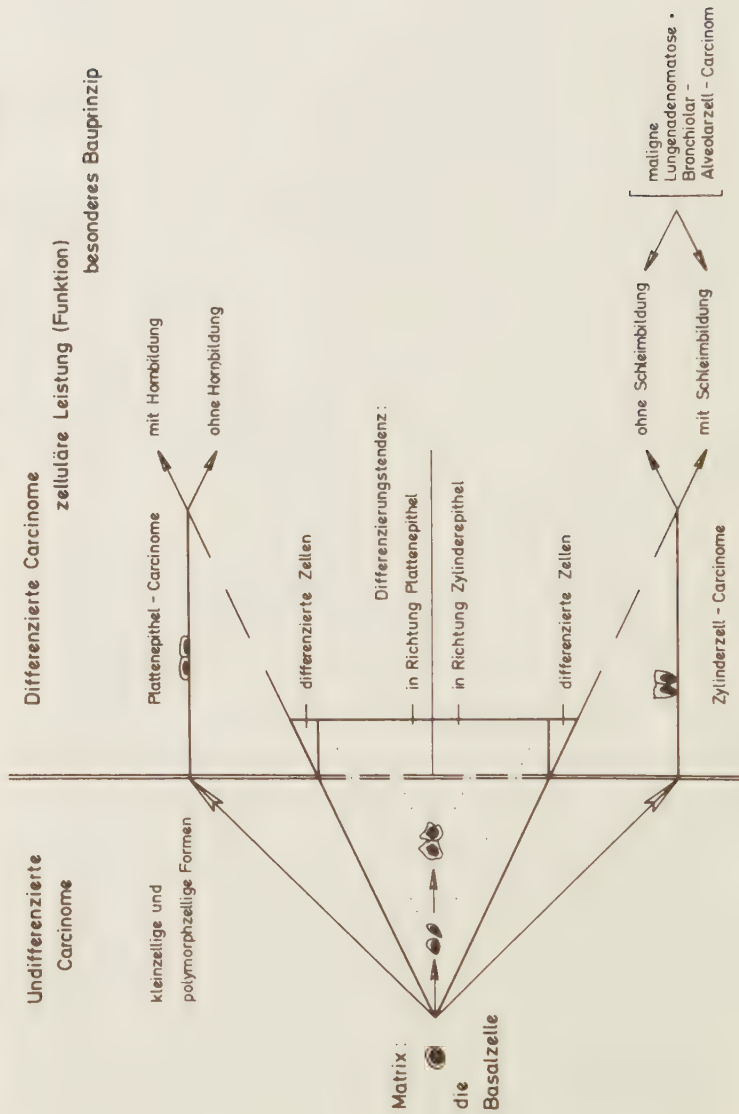
- 1) Die hemihomo-hemiheteroplastische Teilung; sie dient einmal der Erhaltung der Zellspezies und zum anderen einer Differenzierung mit bestimmten Form- und Funktionsmerkmalen.
 - 2) Die isoheteroplastische Teilung; sie ist eine einfache Teilung in zwei von der Mutterzelle verschiedene Tochterzellen, die sich untereinander gleichen.
 - 3) Die anisoheteroplastische Teilung; es handelt sich um eine doppeldifferenzierende Teilung in zwei von der Mutterzelle und untereinander verschiedene Tochterzellen.
- C. Die Sukzedan-Teilung, bei der es nur zu einer Halbierung der Kernsubstanzen kommt; die Kernsubstanzen vermindern sich in einer geometrischen Reihe, weshalb auch von einer aplastischen Teilung gesprochen wird. Eine Kombination ist entsprechend möglich als hemihomo-hemiasplastische Teilung.

- D. Schließlich ist noch die Endomitose zu erwähnen, bei der es nicht zu einer Verdoppelung der Zellzahl, sondern nur des Chromosomensatzes ohne Auflösung der Kernmembran kommt.

Die physiologische Regeneration kann demnach im Bereich der Bronchen und Alveolen durch eine hemihomo.- hemiheteroplastische Teilung der Basalzellen und im Bereich der Alveolen durch eine homoplastische Teilung der Alveolardeckzellen erfolgen. Da sich die pathischen Prozesse nach denselben Gesetzmäßigkeiten vollziehen, lassen sich die verschiedenen histologischen Carcinomtypen und Differenzierungsmöglichkeiten durch unterschiedlich ausgeprägte Störungen des zellulären Teilungs- und Differenzierungsmechanismus erklären (Fig. 24).

1. Übergang von der hemihomo - hemiheteroplastischen Teilung der Basalzelle in die (überwiegend) homoplastische Teilung
 - a) bei völligem Verlust der Differenzierungsfähigkeit oder
 - b) bei nicht oder nur andeutungsweise realisierter Differenzierungsfähigkeit;
es entsteht als undifferenziertes, der Basalzelle "homologes" Gewächs, das kleinzellige, rundzellige oder haferkornartige (oatcell) Carcinom.
Entsprechend Punkt B₂ erklären sich differenzierte Areale innerhalb desselben Tumors als vereinzelt Wiederauftreten der hemihomo - hemiheteroplastischen Teilung.
2. Teilstörung des primären Differenzierungsmechanismus bei Erhaltenbleiben des hemihomo - hemiheteroplastischen Teilungsmodus ohne Erreichen eines definierten Differenzierungsstadiums. Es kommt, bezogen auf den überwiegenden Zelltyp, zur Entwicklung von undifferenzierten heterologen Gewächsen wie groß-, grotesk-, polygonal- oder polymorphzelligen Carcinomen mit möglichen pflaster- und zylinderezellartigen Differenzierungstendenzen.
3. Erhaltener hemihomo - hemiheteroplastischer Teilungsmodus und teilweise oder voll intakte Differenzierungspotenz;

CYTOGENETISCHES SCHEMA ZUR KLASSIFIZIERUNG DES BRONCHUSCARCINOMS



es entwickeln sich als Carcinomtypen aus differenzierten Zellen mit oder ohne deren charakteristische Leistungsmerkmale

- a) Plattenepithelcarcinome mit Hornbildung (ortho- und parakeratotisch) oder ohne Hornbildung,
- b) Zylinderzellcarcinome mit oder ohne Schleimbildung (= " Adenocarcinome ") oder
- c) bei Verwirklichung eines bestimmten Bauprinzipes die "maligne Lungenadenomatose" oder "Bronchiolär - Alveolarzell - Carcinome".

Wie bei den undifferenzierten Carcinomen erklärt sich das Auftreten undifferenzierter Areale innerhalb eines differenzierten Carcinoms nach denselben Prinzipien.

Sind die Alveolarepithelien der Ausgangspunkt, gelten bei der Pluripotenz dieses Zelltyps dieselben Gesetzmäßigkeiten wie bei den Basalzellen. Bei der hypothetischen Cancerisierung von Zellgruppen oder den sogenannten Blastemfeldern ließe sich die Kombination der verschiedenen Verhaltens- und Differenzierungsmerkmale auf verschiedene Zellen beziehen, wodurch die Vielfalt eine gleichfalls einfache Bewertung und Klassifizierung erfährt.

Die Anwendung des vom Physiologischen ausgehenden Zellerneuerungsmechanismus besitzt den Vorteil, die Vielfalt der morphologischen Gestaltungsmöglichkeiten nach einem physiologischen Prinzip ordnen zu können. Damit wird die Anzahl der klinischen und morphologischen Einteilungsmöglichkeiten auf wenige Grundtypen reduziert. In der Reihenfolge ihrer biologischen Wertigkeit gelten als Kriterien der morphologischen Diagnostik

1. der Differenzierungsgrad der Tumorzellen (undifferenziert oder differenziert),
2. die zelluläre Leistung und
3. das Bauprinzip bzw. besondere gewebliche Strukturen.

Diese Kriterien sollen kurz erläutert werden:

I. Die einzelnen Zelltypen

- a) Die Basalzelle ist die Stammzelle der physiologischen Regeneration. Sie besitzt pluripotente Differenzierungsmöglichkeiten. Bei dem Basalzell- oder "reservecell" Carcinom kann die pluripotente Differenzierungsfähigkeit teilweise erhalten bleiben. Deshalb können in kleinzelligen Carcinomen auch ausdifferenzierte Areale und selten sogar Hormonaktivität (BENTLEY und COBB 1967) gefunden werden. Charakteristisch ist für diesen Krebszelltyp das Überwiegen der Proliferationstendenz bei fakultativ erhaltener Differenzierungspotenz.
- b) Zylinderzellen sind das Produkt einer differenzierenden heteroplastischen Basalzellteilung. Sie sind einmal charakterisiert durch ihre Form und zum anderen durch die Fähigkeit zur Schleimbildung. Sie können charakteristische Stromaformen und organoide Strukturen induzieren.
- c) Alveolardeckzellen sind ihrem Wesen nach durch ihren Standort mit den besonderen biotechnischen Strukturen modifizierte Epithelzellen. Sie besitzen pluripotente Eigenschaften. Entsteht ein Carcinom im Bereich des Alveolarepithels, wird sich die standortgebundene Modifizierung auch auf die organoide Wachstumsform auswirken können. K.H. BAUER (1963) verweist besonders darauf, daß das Stroma des betroffenen Organs oder Organabschnittes jeweils reagiert, auch bei abgesiedelten Tumorherden; es entstehen z.B. osteoplastische Metastasen bei Carcinomen aus Organen, die niemals Knochen bilden wie Prostata, Mamma oder Schilddrüse.
- d) Plattenepithelien sind ebenfalls das Produkt einer differenzierenden Basalzellteilung. Sie sind durch ihre Form und ihren epidermoiden Zellverband mit Interzellularbrücken charakterisiert. Auch sie besitzen die Fähigkeit zellulärer Leistung, nämlich der Bildung von Hornsubstanzen ortho- oder para-keratotisch.

- e) Die Gruppe der mittelgroßen, großen, spindelförmigen, grotesken, polygonalen oder polymorphen Zellen.

Sie ähneln am ehesten den Plattenepithelien, besitzen aber nicht die definierten Differenzierungsmerkmale. Es kann sich hierbei um Erscheinungen möglicher Zwischenstufen auf dem Wege zu einer Differenzierung handeln. Sie sind deshalb ihrem Wesen nach "undifferenzierte" Zellen (STOEBNER et al. 1967) und nicht "stark entdifferenzierte Plattenepithelien". OLCOTT (1955) sieht in den "large cells" die Ausgangszellen aller Carcinomformen.

Das Auftreten verschiedenartig differenzierter Areale in diesen Carcinomen ist noch eher verständlich und quantitativ auch noch häufiger als bei den kleinzelligen Formen, beruht jedoch auf denselben Bildungsprinzipien. Mit der Beschreibung "polymorph" ist oft nicht nur die vielfältige Erscheinungsform der undifferenzierten Zellen gemeint, sondern auch das Auftreten differenzierter Zellen. Aus den dargelegten Gründen sowie wegen der noch weit differierenden Bezeichnungen in der Literatur wäre eine klare Sinngebung angezeigt. "Polymorph" sollte die Vielgestaltigkeit der Zellen eines undifferenzierten Carcinoms kennzeichnen. Der Befund differenzierter Areale in einem überwiegend undifferenzierten polymorphzelligen Carcinom kann beschreibend hinzugefügt werden.

- f) Nach FEYRTER (1959) sollen aus den basilaren "Helßen Zellen" kleinzellige und plattenepitheliale Carcinome hervorgehen können.

II. Die zelluläre Leistung

Die zelluläre Leistung ist kein absolutes Zeichen der Differenzierung, sie kann nur im Zusammenhang mit der Zellform bewertet werden. Es erscheint nicht sinnvoll, die mit Spezialfärbungen nachgewiesene Schleimbildung zur Grundlage der Klassifizierung eines Tumors als Adenocarcinom zu machen (wie RAEBURN und WALTHER 1956, KREYBERG 1962 u.a.). Die Schleim- oder Hornbildung in einem Tumor, der dem überwiegenden Zelltyp nach ein undifferenziertes Carcinom darstellt,

kann lediglich zur weiteren Charakterisierung des primär undifferenzierten Carcinoms dienen. Das gilt auch für die zelluläre Leistung bei den differenzierten Carcinomen, nur daß bei diesen Quantität und Verteilung der Horn- oder Schleimbildung innerhalb des Tumors einen gewissen Rückschluß auf die Höhe der Ausdifferenzierung ("Reifegrad") zulassen. Hinsichtlich der Prognose sind die Unterschiede zwischen Plattenepithelcarcinomen und Zylinderzellcarcinomen auffällig.

III. Die geweblichen Strukturen

Bislang ist ungeklärt, ob die gewebliche Ausgestaltung oder ein bestimmtes Bauprinzip Ausdruck der biologisch - dynamischen Wachstumsaktivität sind oder ob sie ein Differenzierungsmerkmal an sich darstellen. So werden z.B. solide Stränge, Bänder, Girlanden, Knospen, tubuläre Strukturen und Rosetten, Acini, alveoläre und papillomartige Anordnungen als Zeichen einer Differenzierung gewertet ("architektural differentiation", KREYBERG 1962). Andererseits hat BÖHMIG (1950) am Beispiel drüsenbildender Carcinome der Brustdrüse gezeigt, daß die gewebliche Anordnung durch die den Tumor umgebenden Strukturen beeinflusst werden kann. Metastasen von Tumoren mit durchaus unterschiedlicher Wachstumsgeschwindigkeit und Herkunft benutzen als Stroma das praeexistente Gerüst der Lunge und können häufig ein Alveolarzellcarcinom vortäuschen. Von zahlreichen Autoren wird deshalb die Diagnose eines Alveolarzellcarcinoms überhaupt abgelehnt oder nur autoptisch nach Ausschluß eines extrapulmonalen Primärtumors gestellt (McDONALD et al. 1951, ECK 1955, FRIED 1958, ROSENBLATT et al. 1966, KISCHKEL 1958, HEWER 1961, TRINIDAD et al. 1963, LISA et al. 1964, WILLIS 1967). ROSENBLATT et al. (1967) glauben in der Ausbreitungsweise der Tumorzellen entlang dem Alveolargerüst ein Verhaltensmerkmal maligner Epithelzellen überhaupt zu sehen. Es scheint, daß jeder Zelltyp mit der ihm gemäßen Ausbreitungsform auch das zweckdienliche Stroma entwickelt. Dies bezieht sich auch auf die Alveolarzellcarcinome, die in ihren Metastasen in anderen Organen gleiche Strukturen aufbauen können.

Insgesamt ist die bindegewebige Struktur als charakteristischer, aber unselbständiger Bestandteil der Tumoren zu werten. HUEPER (1930) hat versucht, aus dem quantitativen Verhältnis von Tumorparenchym und Stroma den "Malignitätsgrad" des Tumors zu ermitteln und in 4 Stufen unterteilt. Der Wert einer derartigen Malignitätsbestimmung ist jedoch durch die unterschiedliche Verteilung von Tumorparenchym und Stroma innerhalb des Primärtumors und auch innerhalb der Metastasen zweifelhaft (RÖSSLE 1950). Es ist mit HUECK (1948) und BÖHMIG (1950) anzunehmen, daß sich die geweblichen Strukturen entsprechend dem Differenzierungstyp der Zelle, den trophischen Gegebenheiten innerhalb des ganzen Tumors und nach den biotechnischen Gegebenheiten des Ursprungsortes entwickeln.

Résumé

Der Vergleich der histologischen Typen des Lungencarcinoms nach Ausbreitung, lymphogener und hämatogener Metastasierung sowie nach den chirurgischen Stadien ergibt einen Anhalt für die dynamische Aktivität der einzelnen Carcinomtypen. Die prognostisch bedeutsamen Merkmale sind, in der Reihenfolge ihrer biologischen Wertigkeit, der Zelltyp, die zelluläre Leistung und das spezielle Bauprinzip. Die hiernach getroffene Einteilung der Lungencarcinome unterscheidet zunächst überwiegend differenzierte und überwiegend undifferenzierte Carcinome, die weiter nach ihrer Zellform unterteilt sind. Die zelluläre Leistung und bestimmte gewebliche Strukturen sind hinsichtlich der Prognose von untergeordneter Bedeutung.

Die Vielfalt der morphologischen Erscheinungsformen wird anhand der Prinzipien der physiologischen Regeneration auf wenige Grundtypen eingeengt. Unter der Voraussetzung, daß die Mehrheit der Formelemente den biologischen Charakter eines Tumors bestimmt

und andersartige Differenzierungstendenzen als ein möglicher Bestandteil aller Carcinomtypen betrachtet wird, läßt sich eine Klassifizierung der Lungencarcinome vornehmen, die den verlaufsmäßigen und morphologischen Gegebenheiten entspricht.

I. überwiegend differenzierte Carcinome mit

- a) Differenzierung in Richtung Plattenepithel und
- b) Differenzierung in Richtung Zylinderepithel sowie

II. überwiegend undifferenzierte Carcinome mit

- a) polymorphzelligem und
- b) kleinzelligem Zelltyp.

Tabelle 1 : ABSOLUTE ZAHLEN UND ANGABEN IN PROZENT DER

	GESAMT - FÄLLE (570)		OP. - FÄLLE (238)	SEKT. - FÄLLE (332)	SEKT. - FÄLLE (332)
	TOTAL	OP.			
Gesamtzahl der Fälle	570	238 41,7 %	332 58,3 %		
Plattenepithel - Carcinome	274 48,1 %	154 27,0 %	120 21,1 %	36,2 %	
" mit Verhornung	101 17,7 %	62 10,9 %	39 6,8 %	11,8 %	
" ohne Verhornung	173 30,4 %	92 16,1 %	81 14,2 %	24,4 %	
Undifferenzierte Carcinome	217 38,0 %	53 9,2 %	164 28,8 %	49,4 %	
" kleinzellige	120 21,0 %	16 2,8 %	104 18,2 %	31,4 %	
" großzellige	57 10,0 %	27 5,7 %	30 4,3 %	9,0 %	
" polymorphzellige	40 7,0 %	10 1,7 %	30 5,3 %	9,0 %	
" groß- + polymz.	97 17,0 %	37 6,4 %	60 10,5 %	18,0 %	
Zylinderzellige Carcinome	66 11,6 %	31 5,4 %	35 6,1 %	10,5 %	
Adeno - Carcinome	27 4,7 %	14 2,5 %	13 2,3 %	3,9 %	
Maligne Lungenadenomatose	28 4,9 %	15 2,6 %	13 2,3 %	3,9 %	
Bronchiolär-Alveolarzell-Carcinom	11 1,9 %	2 0,4 %	9 1,6 %	2,7 %	
Nicht klassifizierbare Carcinome	13 2,3 %	-- --	13 2,3 %	--	3,9 %

Tabelle 3 : ANGABEN IN PROZENT DER GESAMT-, OP.- UND SEKT.-FÄLLE SOWIE DER EINZELNEN UNTERSCHLUPEN

	ABSOL. ZAHL.	GES.-F. = 217	OP.-F. = 53	SEKT.-F. = 164	KLEINZ.-CA = 120	GROSZ.-CA = 57	POLYMZ.-CA = 40	GR.-FÄLLE = 97
Undifferenzierte Carcin.	217	100,0%						
OP.-Fälle	53	24,4%						
Sekt.-Fälle	164	75,6%						
" kleinzellige Carcin.	120	55,4%						
OP.-Fälle	16	7,4%	30,2%		13,3%			
Sekt.-Fälle	104	48,0%		63,4%	86,7%			
" großzellige Carcin.	57	26,2%						
OP.-Fälle	27	12,4%	50,9%			47,4%		
Sekt.-Fälle	30	13,8%		18,3%		52,6%		
" polymorphzel.Carcin.	40	18,4%						
OP.-Fälle	10	4,6%	18,9%				25,0%	38,1%
Sekt.-Fälle	30	13,8%		18,3%			75,0%	61,9%
" groß-+polymz.Carcin.	97	44,6%						
OP.-Fälle	37	17,0%	69,6%					
Sekt.-Fälle	60	27,6%		36,6%				

Tabelle 4 :

G e s c h l e c h t s v e r t e i l u n g

A r t	m ä n n l i c h		w e i b l i c h	
	abs. Zahl	%	abs. Zahl	%
Gesamtzahl	512	89,8	58	10,2
Plattenepithel-Carcinome (ges.)	262	95,6	12	4,4
a) mit Verhornung	98	97,1	3	2,9
b) ohne "	164	94,8	9	5,2
Zylinderepithel-Carcinome (ges.)	45	68,2	21	31,8
a) Adeno-Carcinome	19	70,4	8	29,6
b) maligne Lungenadenomatosen	20	71,4	8	28,6
c) bronchiol.-alveolär. Carcinome	6	54,5	5	45,5
Undifferenzierte Carcinome (ges.)	193	88,9	24	11,1
a) kleinzellige Carcinome	107	89,2	13	10,8
b) großzellige "	50	87,7	7	12,3
c) polymorphzellige "	36	90,0	4	10,0
d) großz. u. polymorphz. Carcinome	86	88,7	11	11,3
Nicht klassifizierbare Carcinome	12	92,3	1	7,7

Tabelle 5 :

	Z E N T R A L		I N T E R M E D I Ä R		P E R I P H E R	
	TOTAL	OP	SEKT	TOTAL	OP	SEKT
Gesamtzahl der Fälle	33 5,8%	5 2,1%	28 8,4%	392 68,8%	160 67,1%	232 69,9%
Plattenepithel-Carcinome	10 3,6%	3 1,9%	7 5,6%	197 71,9%	107 69,5%	90 75,0%
" " mit Verhornung	2 2,0%	1 1,6%	1 2,6%	82 81,2%	47 75,8%	35 89,7%
" " ohne Verhornung	8 4,6%	2 2,2%	6 7,4%	115 66,5%	60 65,2%	55 67,9%
Undifferenzierte Carcinome	18 8,3%	--	18	159 73,3%	39 73,6%	120 73,2%
" kleinzellige Carcinome	11 9,2%	--	11 11,0%	92 76,6%	13 81,3%	79 76,0%
" großzellige Carcinome	3 5,3%	--	3 10,6%	39 68,4%	17 63,0%	22 73,3%
" polymorphzellige Carcinome	4 10,0%	--	4 13,3%	28 70,0%	9 90,0%	19 63,4%
" groß- u. polymz. Carcinome	7 7,2%	--	7 11,7%	67 69,1%	26 70,3%	41 68,3%
Zylinderepithel-Carcinome	3 4,5%	2 6,4%	1 2,9%	25 37,9%	14 45,2%	11 31,4%
Adeno - Carcinome	1 3,7%	--	1 7,7%	19 70,4%	14 100,0%	5 38,5%
Maligne Lungenadenomatose	2 0,1%	2 13,3%	--	6 21,4%	--	4 30,8%
Bronchiolär-Alveolärzell-Carcinom	--	--	--	2 18,2%	--	2 22,2%
Nicht klassifizierbare Carcinome	2 15,4%	--	2 15,4%	2 84,6%	--	2 84,6%

Tabelle 6 :

DIE VERTEILUNG AUF DIE EINZELNEN LUNGENKLAPPEN

(absolute Zahlen und Prozentzahlen der jeweiligen histologischen Typen)

	HBR	OL	ML	UL	OMU-L
Gesamtzahl der Fälle	21	348	30	163	8
OP.-Fälle	2	142	10	84	--
Sekt.-Fälle	19	206	20	79	8
					1,4%
					35,3%
					23,8%
Plattenepithel-Carcinome	9	168	12	85	31,3%
OP.-Fälle	2	84	7	61	39,6%
Sekt.-Fälle	7	84	5	24	20,0%
" mit Verhornung	1	67	4	29	28,0%
OP.-Fälle	--	36	2	24	38,7%
Sektionsfälle	1	31	2	5	12,8%
" ohne Verhornung	8	101	8	56	32,4%
OP.-Fälle	2	48	5	37	40,2%
Sektionsfälle	6	53	3	19	23,5%
Undifferenzierte Carcinome	10	137	14	56	25,8%
OP.-Fälle	--	38	2	13	24,5%
Sektionsfälle	10	99	12	43	26,2%
" kleinzellige Carcinome	5	72	8	35	29,1%
OP.-Fälle	--	13	--	3	18,7%
Sektionsfälle	5	59	8	11	30,8%
" großzellige Carcinome	2	38	3	14	24,6%
OP.-Fälle	--	17	1	9	33,3%
Sektionsfälle	2	21	2	5	16,6%
" polymorphe. Carcinome	3	27	3	7	17,5%
OP.-Fälle	--	8	1	1	10,0%
Sektionsfälle	3	19	2	6	20,0%
" groß-+polymor. Carcinome	5	65	6	21	21,6%
OP.-Fälle	--	25	2	10	27,0%
Sektionsfälle	5	40	4	11	18,3%

Tabelle 7 :

DIE VERTEILUNG AUF DIE EINZELNEN LUNGENLAPPEN
(absolute Zahlen und Prozentzahlen der jeweiligen histologischen Typen)

	HBr.	OL	ML	UL	OMU-L
Zylinderepithel-Carcinome					
OP.-Fälle	35	53,0%	3	20	6
Sektionsfälle	20	64,6%	1	10	-
	15	42,9%	2	10	8
Adeno - Carcinome	16	59,3%	2	8	1
OP.-Fälle	10	71,4%	1	3	-
Sektionsfälle	6	46,1%	1	5	1
Maligne Lungenadenomatose					
OP.-Fälle	13	46,4%	1	10	4
Sektionsfälle	8	53,3%	-	7	-
	5	38,4%	1	3	4
Bronchiolär - Alveolarzell-Ca					
OP.-Fälle	6	54,5%	-	2	3
Sektionsfälle	2	100,0%	-	-	-
	4	44,5%	-	2	3
Mal.L.-Adenom. + Br.-Alvz.-Ca					
OP.-Fälle	19	48,7%	1	12	7
Sektionsfälle	10	58,8%	-	7	-
	9	40,9%	1	5	7
Nicht klassifizierbare Carcinome					
Trachea					
OP.-Fälle	8	61,5%	1	2	-
Sektionsfälle	-	-	-	-	-
	8	61,1%	1	2	-

Tabelle 8 :

	R E C H T S			L I N K S			R E C H T S U N D L I N K S		
	TOTAL	OP.	SEKT.	TOTAL	OP.	SEKT.	TOTAL	OP.	SEKT.
Gesamtzahl der Fälle	283	117	166	279	121	158	8	--	8
	49,6%	49,2%	50,0%	48,9%	50,8%	47,6%	1,5%	--	2,4%
Plattenepithel - Carcinome	136	76	60	138	78	60	--	--	--
	49,6%	49,4%	50,0%	50,4%	50,6%	50,0%	--	--	--
" mit Verhornung	50	31	19	51	31	20	--	--	--
	49,5%	50,0%	48,7%	50,5%	50,0%	51,3%	--	--	--
" ohne Verhornung	86	45	41	87	47	40	--	--	--
	49,7%	48,9%	50,6%	50,3%	51,1%	49,4%	--	--	--
Undifferenzierte Carcinome	122	29	93	95	24	71	--	--	--
	56,2%	54,7%	56,7%	43,8%	45,3%	43,3%	--	--	--
" kleinzellige Carcinome	70	9	61	50	7	43	--	--	--
	58,3%	56,2%	58,6%	41,7%	43,8%	41,4%	--	--	--
" großzellige	30	14	16	27	13	14	--	--	--
	52,6%	51,9%	53,3%	47,4%	48,1%	46,7%	--	--	--
" polymorphzellige	22	6	16	18	4	14	--	--	--
	55,0%	60,0%	53,3%	45,0%	40,0%	46,7%	--	--	--
" groß-u. polymz.	52	20	32	45	17	28	--	--	--
	53,6%	54,1%	53,3%	46,4%	45,9%	46,7%	--	--	--
Zylinderepithel Carcinome	20	12	8	40	19	21	6	--	6
	30,3%	38,7%	22,9%	60,6%	61,3%	60,0%	9,1%	--	11,1%
Adeno - Carcinome	9	6	3	16	8	8	2	--	2
	33,3%	42,9%	23,1%	59,3%	57,1%	61,5%	7,4%	--	15,4%
Maligne Lungenadenomatose	6	4	2	20	11	9	2	--	2
	21,4%	26,7%	15,4%	71,4%	73,3%	69,2%	7,2%	--	15,4%
Bronchiolär-Alveolarzell-Carcin.	5	2	3	4	--	2	2	--	2
	45,5%	100,0%	33,4%	36,4%	--	44,4%	18,1%	--	22,2%
Nicht klassifizierbare Carcinome	5	--	5	6	--	6	--	--	--
	38,5%	--	38,5%	61,5%	--	61,5%	--	--	--

Tabelle 9 :

TUMORAUSBREITUNG (T - STADIEN)

(absolute Zahlen und % des jeweiligen histologischen Typs)

	T 1		T 2		T 3		T 4	
Gesamtzahl	37	6,5%	378	66,3%	117	20,5%	38	6,7%
OP.-F	5	2,1%	182	76,5%	50	21,0%	1	0,4%
Sekt.-F	32	9,6%	196	59,0%	67	20,2%	37	11,2%
Plattenepithel Ca	14	5,1%	186	67,9%	60	21,9%	14	5,1%
OP.-F	3	1,9%	118	76,6%	32	20,8%	1	0,7%
Sekt.-F	11	9,2%	68	56,7%	28	23,3%	13	10,8%
" mit Verhornung	3	2,8%	68	67,5%	24	23,8%	6	5,9%
OP.-F	2	3,2%	45	72,6%	14	22,6%	1	1,6%
Sekt.-F	1	2,5%	23	59,2%	10	25,6%	5	12,7%
" ohne Verhornung	11	6,4%	118	68,2%	36	20,8%	8	4,6%
OP.-F	1	1,1%	73	79,3%	18	19,6%	--	--
Sekt.-F	10	12,3%	45	55,6%	18	22,2%	8	9,9%
Undifferenzierte Ca	15	6,9%	148	68,2%	38	17,5%	16	7,4%
OP.-F	2	3,8%	45	84,9%	6	11,3%	--	--
Sekt.-F	13	7,9%	103	62,8%	32	19,5%	16	9,8%
" kleinzellige Ca	11	9,2%	76	63,3%	26	21,7%	7	5,8%
OP.-F	1	6,3%	13	81,2%	2	12,5%	--	--
Sekt.-F	10	9,6%	63	60,6%	24	23,1%	7	6,7%
" großzellige Ca	2	3,5%	44	77,2%	7	12,3%	4	7,0%
OP.-F	1	3,7%	23	85,2%	3	11,1%	--	--
Sekt.-F	1	3,3%	21	70,1%	4	13,3%	4	13,3%
" polymorphz. Ca	2	5,0%	28	70,1%	5	12,5%	5	12,5%
OP.-F	--	--	9	90,0%	1	10,0%	--	--
Sekt.-F	2	6,7%	19	63,3%	4	13,3%	5	16,7%
" gr.--+polmz. Ca	4	4,1%	72	74,2%	12	12,4%	9	19,3%
OP.-F	1	2,7%	32	86,5%	4	10,8%	--	--
Sekt.-F	3	5,0%	40	66,7%	8	13,3%	9	15,0%
Zylinderepithel Ca	6	9,1%	39	59,1%	18	27,3%	3	4,5%
OP.-F	--	--	19	61,3%	12	38,7%	--	--
Sekt.-F	6	17,1%	20	57,2%	6	17,1%	3	8,6%
Adeno - Carcinome	--	--	15	55,6%	10	37,0%	2	7,4%
OP.-F	--	--	6	42,9%	8	57,1%	--	--
Sekt.-F	--	--	9	69,2%	2	15,4%	2	15,4%
Mal.L.-Adenomat.	2	7,1%	21	75,0%	4	14,2%	1	3,6%
OP.-F	--	--	13	86,7%	2	13,3%	--	--
Sekt.-F	2	15,4%	8	61,5%	2	15,4%	1	7,7%
Bronch.-Alvz. Ca	4	36,4%	3	27,2%	4	36,4%	--	--
OP.-F	--	--	--	--	2	100,0%	--	--
Sekt.-F	4	44,5%	3	33,3%	2	22,2%	--	--
MLA + Br.-AlvzCa	6	15,4%	24	61,4%	8	20,5%	1	2,9%
OP.-F	--	--	13	76,5%	4	23,5%	--	--
Sekt.-F	6	27,3%	11	50,0%	4	18,2%	1	4,5%
Nicht klassifiz. bar	2	15,3%	5	38,5%	1	7,7%	5	38,5%
OP.-F	--	--	--	--	--	--	--	--
Sekt.-F	2	15,3%	5	38,5%	1	7,7%	5	38,5%

Seite 10 :

LEUKEMISCHE und HAEMATOGENE AUßERLITUNG (N + M Stadien)

(absolute Zahlen und % des jeweiligen histologischen Typs

	Na		Nb		Nc		M	
	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====
Gesamtzahl	98	17,2%	99	17,4%	373	65,4%	260	45,6%
CP.-F	89	37,4%	59	24,8%	90	37,8%	13	5,5%
Sekt.-F	9	2,7%	40	12,0%			247	74,4%
Flattenepithel-Ca	69	25,2%	61	22,3%	144	52,5%	83	30,3%
CP.-F	66	42,9%	40	26,0%	48	31,1%	9	5,8%
Sekt.-F	3	2,5%	21	17,5%	96	80,0%	74	61,7%
" mit Verhornung	51	30,7%	27	26,7%	43	42,6%	26	25,7%
CP.-F	30	48,4%	18	29,0%	14	22,6%	6	3,3%
Sekt.-F	1	2,6%	9	23,1%	29	74,3%	20	66,7%
" ohne Verhornung	36	22,0%	34	19,6%	101	58,4%	57	32,9%
CP.-F	36	39,1%	22	23,9%	34	37,0%	3	3,3%
Sekt.-F	2	2,5%	12	14,8%	67	82,7%	54	66,7%
Undifferenzierte Ca	16	7,4%	21	9,7%	180	82,9%	137	63,1%
CP.-F	14	26,4%	9	17,0%	30	56,6%	4	7,5%
Sekt.-F	2	1,2%	12	7,3%	150	91,5%	133	81,1%
" kleinzellige Ca	5	4,2%	10	8,3%	105	57,5%	92	76,7%
CP.-F	3	18,8%	2	12,5%	11	68,7%	1	6,3%
Sekt.-F	2	1,9%	8	7,7%	94	90,4%	91	87,5%
" großzellige Ca	8	14,0%	9	15,8%	40	70,2%	21	36,8%
CP.-F	8	29,6%	6	22,2%	13	48,2%	2	7,4%
Sekt.-F	--	--	3	10,0%	27	90,0%	19	63,3%
" polymorphz. Ca	3	7,5%	2	5,0%	35	87,5%	24	60,0%
CP.-F	3	30,0%	1	10,0%	6	60,0%	1	10,0%
Sekt.-F	--	--	1	3,3%	29	96,7%	23	76,7%
"gr.-+polymorphz.Ca	11	11,3%	11	11,3%	75	77,4%	45	46,2%
CP.-F	11	29,7%	7	18,9%	19	51,4%	3	8,1%
Sekt.-F	--	--	4	6,7%	52	93,3%	42	70,0%
Zylinderzell-Carcinome	12	18,2%	17	25,8%	37	56,0%	29	43,9%
CP.-F	9	29,0%	10	32,3%	12	38,7%	--	--
Sekt.-F	3	8,6%	7	20,0%	25	71,4%	29	82,9%
Adeno-Carcinome	5	18,5%	5	13,5%	17	63,0%	13	48,1%
CP.-F	4	28,6%	4	28,6%	6	42,9%	--	--
Sekt.-F	1	7,7%	1	7,7%	11	84,6%	13	100,0%
Maligne L.Adenomatose	5	17,9%	9	32,1%	14	50,0%	12	42,9%
CP.-F	5	33,3%	6	40,0%	4	26,7%	--	--
Sekt.-F	--	--	3	23,1%	10	76,9%	12	92,3%
Bronch.Alveoliz.Ca	2	18,2%	3	27,3%	6	54,5%	4	36,4%
CP.-F	--	--	--	--	2	100,0%	--	--
Sekt.-F	2	22,2%	3	33,3%	4	44,5%	4	44,4%
M.L.-Ad.+Br-Alv.Ca	7	18,0%	12	30,8%	20	51,2%	16	41,0%
CP.-F	5	29,4%	6	35,3%	6	35,3%	--	--
Sekt.-F	2	9,1%	6	27,3%	14	63,6%	16	39,6%
Nicht klassifizb. Ca	1	7,7%	--	--	12	92,3%	11	84,6%
CP.-F	--	--	--	--	--	--	--	--
Sekt.-F	1	7,7%	--	--	12	92,3%	11	84,6%

Tabelle 11 :

CHIRURGISCHE STUDIEN

(absolute Zahlen und % des jeweiligen histologischen Typs)

	I		II		III		IV	
Se. tubul.	5	0,9%	135	23,7%	156	27,4%	274	48,0%
OP.-F	5	2,1%	109	45,8%	101	42,4%	23	9,7%
Sekt.-F	--	--	26	7,8%	55	16,6%	251	75,6%
Plattenepithel-Ca	3	1,1%	96	35,0%	86	31,4%	69	32,5%
OP.-F	3	1,9%	79	51,4%	61	39,6%	11	7,1%
Sekt.-F	--	--	17	14,2%	25	20,8%	78	65,0%
" mit Verhornung	2	2,0%	39	38,6%	28	27,7%	32	31,7%
OP.-F	2	3,2%	32	51,6%	20	32,5%	6	12,9%
Sekt.-F	--	--	7	17,9%	8	20,5%	24	61,6%
" ohne Verhornung	1	0,6%	57	32,9%	58	39,6%	57	32,9%
OP.-F	1	1,1%	47	51,1%	41	44,6%	5	3,2%
Sekt.-F	--	--	10	13,2%	17	21,0%	54	66,7%
Undifferenzierte Ca.	2	0,9%	29	13,4%	49	22,6%	137	63,1%
OP.-F	2	3,7%	21	39,6%	26	49,1%	4	7,6%
Sekt.-F	--	--	8	4,9%	23	14,0%	133	81,1%
" kleinzellige Ca.	1	0,8%	8	6,7%	19	15,8%	92	76,7%
OP.-F	1	6,2%	4	25,0%	10	62,6%	1	6,2%
Sekt.-F	--	--	4	3,8%	9	8,7%	91	87,5%
" großzellige Ca.	1	1,8%	16	28,1%	19	33,3%	21	36,8%
OP.-F	1	3,7%	13	48,2%	11	40,7%	2	7,4%
Sekt.-F	--	--	3	10,0%	8	26,7%	19	63,3%
" polymorphz. Ca.	--	--	5	12,5%	11	37,5%	24	60,0%
OP.-F	--	--	4	40,0%	5	50,0%	1	10,0%
Sekt.-F	--	--	1	3,3%	6	20,0%	23	76,7%
" gr.+polymz. Ca	1	1,0%	21	21,6%	30	31,0%	45	46,4%
OP.-F	1	2,7%	17	45,9%	21	43,3%	3	8,1%
Sekt.-F	--	--	4	6,7%	14	23,3%	42	70,0%
Zylinderzellige Ca.	--	--	10	15,2%	19	28,8%	37	56,0%
OP.-F	--	--	9	29,0%	14	45,2%	8	25,0%
Sekt.-F	--	--	1	2,9%	5	14,3%	29	82,1%
Adeno-Carcinome	--	--	--	--	6	22,2%	21	77,8%
OP.-F	--	--	--	--	6	42,9%	8	57,1%
Sekt.-F	--	--	--	--	--	--	13	100,0%
Maligne L.-Adenom.	--	--	9	32,1%	7	25,0%	12	42,9%
OP.-F	--	--	9	60,0%	6	40,0%	--	--
Sekt.-F	--	--	--	--	1	7,7%	12	32,3%
Bronch.-Alveolz.Ca.	--	--	1	9,1%	6	54,5%	4	36,4%
OP.-F	--	--	--	--	2	100,0%	--	--
Sekt.-F	--	--	1	11,2%	4	44,4%	4	44,4%
M.L.-ad.+Br.-Alvz.Ca.	--	--	10	25,1%	13	33,9%	16	41,0%
OP.-F	--	--	9	52,9%	8	47,1%	--	--
Sekt.-F	--	--	1	4,5%	5	22,8%	16	72,7%
Nicht klassifizierb.Ca.	--	--	--	--	2	15,4%	11	84,6%
OP.-F	--	--	--	--	--	--	--	--
Sekt.-F	--	--	--	--	2	15,4%	11	84,6%

LITERATURVERZEICHNIS

=====

- ALBERTINI, A. von : Histologische Geschulst Diagnostik
Stuttgart, Georg Thieme (1955)
- ANDERSON, W.A.D. : Contributions of pathology to problems of
human and experimental lung cancer
Amer. J.Clin.Path. 46, 3-26 (1966)
- ASHLEY, D.J.B. and H.D. DAVIS: Cancer of the lung. Histology and
biological behavior
Cancer (Philad.) 20, 165-174 (1967)
- AZZOPARDI, J.G. : Oat-cell carcinoma of the bronchus.
J.Path. Bact. 78, 513-519 (1959)
- BALLANTYNE, A.J.; CLAGETT, O.T. and McDONALD, J.R.: Vascular invasion
in bronchiogenic carcinoma.
Thorax, 12, 294-299 (1957)
- BALÓ, J. : Lungencarcinom und Lungenadenom. Budapest.
Verlag der ungarischen Academie d.Wiss. .
(1957)
- BARGMANN, W. : Histologische und mikroskopische Anatomie
des Menschen
Stuttgart, Georg Thieme (1967)
- BARGMANN, W. und A. KNOOP: Vergleichende elektronenoptische Unter-
suchungen des Alveolarepithels der Lunge
Z.Zellforsch. 44, 263-281 (1956)
- BARIÉTY, M.; L. DELARUE; J. PAILLIAS et R. RUIILLIÈRE: Les carcinomes
bronchiques primitifs
Masson. Cie Paris 1967
- BARRET, N.R. : Malignant tumours of the trachea, bronchus,
lung and pleura
Cancer (London) IV, 301-316 (1958)
- BAUER, K.H. : Das Krebsproblem
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer-
Verlag 1963
- BENTLEY, P.J. and F.R. COBB: Neurohypophyseal hormonlike activity
of oat-cell carcinoma: action to the
toad bladder.
J.clin.endocrin. 27, 1746-1748 (1967)
- BERNDT, H. : Behandlungsergebnisse bei zufällig ent-
deckten und symptomlosen Bronchialcarci-
nomen
Dtsch.med.Wschr. 94, 1559-1563 (1969)
- BIGNALL, J.R. : Bronchial carcinoma, survey of 317 patients
Lancet I, 786-790 (1955) (London)

- BIGNALL, J.R. and A.J. MOON: Survival after lung-resection for bronchial carcinoma
Thorax 10: 183-190, (1955)
- BLAHA, H.; E. UNGEHEUER und G. KAHLAU: Kleinzellige Bronchialcarcinome
Stuttgart, Georg Thieme (1965)
- BÖHMIG, R. : Form und Wachstumsgesetze drüsenbildender Carcinome.
Stuttgart, Georg Thieme (1950)
- BOYD, D.P.; M.J. SMEDAL; H.B. KIRKLAND jr.; G.E. KELLEY und G. TRUMP: Carcinoma of the lung; report of 403 cases
J. Thoracic Surg. 28, 392-411 (1954)
- BRANDT, A. : Virch. Arch. 262, 211 (1926)
- BUCHER, O. : Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
Stuttgart, Bern: Med. Verlag Hans Huber (1967)
- BUDINGER, J.M. : Untreated bronchogenic carcinoma; clinico-pathological study of 250 autopsied cases.
Cancer (Philad.) 11, 106-116 (1958)
- CAPPELEN, Chr. jr.; L. EFSKIND and E. POPPE: Bronchial carcinoma with special regard to prognosis.
Acta path. microbiol. scand. suppl. 148, 23 - 33 (1961)
- CARLISLE, J.C.; J.R. McDONALD and S.W. HARRINGTON: Bronchogenic squamous-cell-carcinoma.
J. Thoracic Surg. 22, 74-82 (1951).
- CLEGG, J.W. : Malignant Tumors of Trachea, Bronchus and Pleura.
Cancer, by Ronald W. Raven, Butterworth and Co, London 1958
- COHEN, S. and Md. Saha-Abat HOSSAIN: Primary carcinoma of the lung. A review of 417 histologically proved cases.
Dis. Chest. 49, 67-74 (1966)
- COLLIER, F.; R.H. KYLE; H.T. ENTERLINE; T. TRISTAN and R. GREENING: Pulmonary carcinoma; correlation between morphology and survival.
Amer. J. path. 33, 582-583 (1957)
- DIETZEL, K. : Häufigkeit und Besonderheiten des Bronchuscarcinoms bei der Frau.
XIV. Kongress der Internationalen Vereinigung zum Studium der Bronchien.
Wien, 17. - 20. Juni 1964
- ECK, H. : Über den sogenannten Alveolarzellkrebs ("Lungenadenomatose").
Zschr. Krebsforsch. 60, 433 (1955)

- ENGEL, St. : Lung structure.
C.C. Thomas, Springfield (Ill.) 1962
- EVEN, R. und J. ROUJEAU : Le soidisant carcinome alveolaire
primitife
Sem.Hop. (Paris) 37, 78-81 (1961)
- EWING, J. : Neoplastic diseases.
W.B. Saunders and Co, Philadelphia und
London, 4. Auflage, 872-885 (1942)
- FEYRTER, F. : Über das Bronchial-Carcinoid.
Virch.Arch. 332, 25 (1959)
- FISCHER, W. : Der Lungenkrebs.
Zbl. Path. 85, 193-212 (1949)
- FISCHER, W. : Gewächse der Lunge und des Brustfells.
Handb. d. spez. patholog. Anatomie und
Histol. III/3, herausgeg. von Henke-
Lubarsch Berlin: Springer 1931
- FISCHNALLER, M. : Beitrag der Cytologie zur morphologischen
Klassifizierung der Bronchuscarcinome.
XIV. Kongress der Internationalen Ver-
einigung zum Studium der Bronchien
Wien, 17. - 20. Juni 1964
- FRIED, B.M. : Tumors of the lung and mediastinum.
Lea und Febiger, Philadelphia 1958
- GIESE, W. : Atemorgane.
Lehrbuch der speziellen pathologischen
Anatomie
Kaufmann und Staemmler II/3
Berlin: W.D. Gruyter und Co 1960
- GIESE, W. : Die allgemeine Pathologie der äußeren
Atmung
Handb. allg. Path. V/1
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961
- GIESEKING, R. : Elektronenoptische Beobachtungen im
Alveolarbereich der Lunge.
Beitr. path. Anat. 116, 177-199 (1956)
- GUILLAN, R.A.; S. ZELMAN and R.A. ALONSO: Adenocarcinoma of the
lungs. Analysis of 24 cases in men.
Amer. J. clin. Path. 47, 580-584 (1967)
- HABERLAND, U. : Das periphere Alveolar- (Bronchiolar-)
zellcarcinom in Lungennarben.
Zur Morphologie, Histogenese, Definition
und Differentialdiagnose.
Inaugural-Diss. Med. Fak. F.U. Berlin.
1964
- HARMER, M. : The staging of Cancer
Cancer (London) by R.W. Raven IV, 1 - 10
Butterworth and Co, London 1958

- HARMER, M. : Addendum to the staging of Cancer Cancer (London) by R.W. Raven Progress S. 128-130 (1960)
- HAYEK, H. von : Über reaktive Formveränderungen der Alveolarepithelzellen bei verschiedenem Sauerstoffangebot. Z.Anat.Entwicklungsgesch. 115, 436-442 (1951)
- HAYEK, H. von : Die menschliche Lunge und ihre Gefäße. Ergeb.anat.Entwicklungsgesch. 34, 144-249 (1952)
- HAYEK, H. von : Die menschliche Lunge. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953
- HERBUT, P.A. : Bronchiolar origin of alveolar-cell-tumor of the lung. Amer.J.Path. 20, 911-929 (1944)
- HERBUT, P.A. : Alveolar-cell-tumor of the lung; further evidence of its bronchiolar origin. Arch.Path. 41, 175-184 (1946)
- HEWER, T.F. : The metastatic origin of alveolar-cell-tumor of the lung. J.Path.Bact. (Edingb.) 91, 323-330 (1961)
- HIGGINS, G.A. and G. BEEBE: Bronchiogenic carcinomas. Factors in survival. Arch.Surg. 94, 539-549 (1967)
- HUECK, W. : Morphologische Pathologie Stuttgart: Georg Thieme 1948
- HUEPER, W.C. : Die Schätzung der Malignität von bösartigen Tumoren aufgrund von histologischen Befunden. Arch.clin.Chir. 159, 200 (1930)
- JENNY, R.H. and R. BUCHBERGER: Ergebnisse der chirurgischen Behandlung des Bronchuscarcinoms. Langenbeck's Arch.Klin.Chir. 299, 485-515 (1962)
- JONES, J.C.; W.H. KERN; N.D. CHAPMANN; B.W. MEYER and G.G. LINDSMITH: Long-term survival after surgical resection for bronchogenic carcinoma. J. thoracic.cardiovasc.Surg. 54, 383-393 (1967)
- KAHLAU, G. : Der Lungenkrebs. Ergeb.allg.Path.path.Anst. 37, 258 (1954)
- KARRER, K. und P. WURNIG: Die Verwendbarkeit der histologischen Einteilungen des Bronchuscarcinoms für die Klinik. Krebsarzt 21, 325-333 (1966)

- KERN, W.H.; J.C. JONES and N.D. CHAPMAN: Pathology of bronchogenic carcinoma in long term survivors.
Cancer (Philad.) 21, 772-780 (1968)
- KIRKLIN, J.W.; J.R. McDONALD; O.T. CLAGETT; H.J. MOERSCH and R.P. GAGE: Bronchogenic carcinoma: cell-type and other factors relating to prognosis.
Surg.Gynec.Obst. 100, 429-438 (1955)
- KISCHKE, U. : Unter dem Bilde eines sogenannten Alveolarzellkrebses metastasierende Hypernephrome. Zbl. allg.Path.path.Anat. 98, 385-389 (1958)
- KOECKE, H.U. : Empfindlichkeit der Alveolarepithelzellen der Mäuselunge gegen cancerogene Stoffe. Z.Zellforsch. 47, 331-347 (1958)
- KREYBERG, L. : Histological lung cancer types. Acta.path.microbiol.scand.suppl. 157, (1962)
- KREYBERG, L.; A.A. LIEBOW and E.A. UEHLINGER: Histological typing of lung tumors.
WHO Geneva 1967
- LANGER, E. und G. GUSSMANO: Zur Morphologie epithelialer Lungengeschwülste.
Z.Krebsforsch. 60, 259-277 (1955)
- LENZ, H. : Frühdiagnose des Bronchuscarcinoms. Inaug.Diss.Med.Fak. Bonn, 1966
- LISA, J.R.; S. TRINIDAD and M.B. ROSENBLATT: Pulmonary manifestations of carcinoma of the pancreas.
Cancer (Philad.) 17, 395-401 (1964)
- LÜDERS, C.J. und K.G. THEMEL: Die Narbenkrebs der Lunge als Beitrag zur Pathogenese des peripheren Lungencarcinoms.
Virch.Arch. 235, 499-551 (1954)
- LÜDERS, C.J. : Weitere Beiträge zur Pathologie und Häufigkeit des peripheren Lungennarbenkrebses. Berl.Med. 10, 93-100 (1959)
- MARX, H.H. : Lungenemphysem und Bronchitis
Stuttgart, Georg Thieme 1963
- McBURNIE, R.B.; J.R. McDONALD and O.T. CLAGETT: Bronchogenic small-cell-carcinoma.
J.thoracic Surg. 22, 63-73 (1951)
- McDONALD, J.R.; R.P. McBURNIE; J.C. CARLISLE and M.M. PATTON: Significance of cell types in bronchogenic carcinoma.
J.thoracic.Surg. 22, 62 (1951)
- MOERSCH, H.J. and J.R. McDONALD: Significance of cell types in bronchogenic carcinoma
Dis.Chest. 23, 621-633 (1953)

- MONALDI, V. : Biologic problems of primary cancer. Dis.Chest. 52, 595-600, (1967)
- MÜLLY, K. : Geschwülste der Lunge, Pleura und Brustwand. Handb.d.Inn.Med. herausgeg. von G. von Bergmann, W. Frey und H. Schwiégk, IV/4, (3) 1956
- NOEL, H.C, : Die tumoröse Invasion der Lungenvenen durch das Bronchuscarcinom und ihre Bedeutung für die Prognose nach Resektion. XIV. Kongress der Internationalen Vereinigung zum Studium der Bronchien. Wien, 17. - 20. Juni 1964
- OBIDITSCH-MAYER, J. und E. STRAMBERGER: Klinik, anatomisches Verhalten und Prognose des Bronchuscarcinoms. Langenbeck's Arch. und dtsh.Z.Chir. 271, 281-296 (1952)
- OCHSNER, A.; OCHSNER, A.jr.; C.H'DOUBER and J. BLALOCK: Bronchogenic carcinoma Dis.Chest. 37, 1-12 (1960)
- OLCOTT, C.T. : Cell types and histologic patterns in carcinoma of lung; observations on significance of tumors containing more than one type of cell. Amer.J.Path. 31, 975-995 (1955)
- O'NEAL, R.M.; K.T. LEE and D.K. EDWARDS: Bronchogenic carcinoma, evolution from autopsy data, with, special reference to incidence, sex ratio, histological type and accuracy of clinical diagnosis. Cancer (London) 10, 1031-1036 (1957)
- PATTON, M.M.; J.R. McDONALD and H.J. MOERSCH: Bronchogenic adenocarcinoma J. Thoracic Surg. 22, 83-87 (1951)
- PATTON, M.M.; McDONALD jr. and H.J. MOERSCH: Bronchogenic large cell carcinoma. J. Thoracic Surg. 22, 88-93 (1951)
- POHL, R. : Die Unterteilung der Bronchuscarcinome Z. Krebsforsch. 50, 407 (1940)
- POLICARD, A.; A. COLLET et S. PRÉGERMAIN: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der parietalen Alveolarzellen der Säuglinge. Z.Zellforsch. 50, 561-587 (1959)
- PORTER, K.R. und M.A. BONNEVILLE: Einführung in die Feinstruktur von Zellen und Geweben. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1965
- PREUSS, K. : Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen beim Bronchialcarcinom. Dtsch. Ärzteblatt 66, 2762-2767 (1969)
- RAEBUREN, C. and WALTHER, W.W.: Carcinoma of bronchus; histological classification Lancet 1, 776-779 (1956)

- REED, J.D. and A.H. CARR: The validity and value of histological and cytological classifications of lung cancer.
Cancer (Philad.) 14, 673 - 698 (1961)
- RINGBETZ, N. : The histologic classification of bronchial carcinoma.
XIV. Kongress der Internationalen Vereinigung zum Studium der Bronchien.
Wien, 17. - 20. Juni 1964
- RÜSSELE, R. : Versuch einer natürlichen Ordnung der Geschwülste.
Dtsch. Med. Wschr. 75, 7 - 12 (1950)
- ROSENBLATT, M.B.; J.R. LISA and F. COLLIER: Criteria for the histologic diagnosis of bronchogenic carcinoma.
Dis. Chest. 51, 587 - 595 (1967)
- ROSENBLATT, M.B.; J.R. LISA and F. COLLIER: Primary and metastatic bronchiolo-alveolar cancer.
Dis. Chest. 52, 147 - 152 (1967)
- ROSENBLATT, M.B.; J.R. LISA and S. TRINIDAD: Pitfalls in the clinical and histologic diagnosis of bronchogenic carcinoma.
Dis. Chest. 49, 396-404 (1966)
- RÜHL, R. : Morphologisch-klinische Untersuchungen zum Problem der Malignitätsunterschiede beim Bronchialcarcinom.
Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 290, 602-659 (1959)
- SALZER, G. : Klinische Überlegungen zur Histologie des Bronchuscarcinoms. Das Fiasco der Klassifizierung.
Thoraxchirurgie 15, 121-124 (1967)
- SCHULZ, H. : Elektronenoptische Untersuchungen der normalen Lunge und der Lunge bei Mitralstenose.
Virch. Arch. 325, 582-604 (1956)
- SCHULZ, H. : Elektronenmikroskopische Untersuchungen in der Lunge des Siebenschläfers nach Hibernation.
Z. Zellforsch. 46, 563-597 (1957)
- SPENCER, H. : Pathology of lung
Pergamon Press, Oxford-London-New York-Paris (1962)
- SPJUT, H.J.; C.L. ROPER and H.R. BUTCHER: Pulmonary cancer and its prognosis
Cancer (Philad.) 14, 1251-1258 (1961)

- STOEBNER, P.; Y. CUSSAC; A. PORTE and Y. LE GAL: Ultrastruktüre of anaplastic bronchial carcinoma
Cancer (Philad.) 20, 286-294 (1967)
- STRAUSS, B. and C.V. WELLER: Bronchogenic carcinoma. A statistical analysis of 296 cases with necropsy as to relationships between cell types and age, sex and metastasis.
A.M.A.Arch.Path. 63, 602-611 (1957)
- THEISS, E. : Über Beziehungen zwischen dem anatomischen Bau des Bronchial-Carcinoms und seinem klinischen Verhalten.
Inaug.Dis. Frankf./Main 1951
- THORARINSSON, H; J. HALLGRIMSSON; O. BJARNASON and G. PETERSEN: Carcinoma of the lung in Iceland.
Dis.Chest. 52, 754-759 (1967)
- TOFT, G. : The significance of the histological types in diagnosis and prognosis of bronchogenic carcinoma
Acta.Path.microbiol.scand.(Copenhagen) Suppl. 105, 219-236 (1955)
- TRINIDAD, S.; J.R. LISA and M.B. ROSENBLATT: Bronchogenic carcinoma simulated by metastatic tumors
Cancer (Philad.) 16, 1021-1029 (1963)
- UMIKER, W. : Typing of bronchogenic carcinoma
Arch.Path. (Chicago) 71, 295-303 (1961)
- UMIKER, W. and A.J. FRENCH: Bronchogenic carcinoma. A second look at the cell type.
Cancer (Philad.) 13, 1053-1061 (1960)
- VIETEN, H. und D. GÜNTHER: Die Strahlenbehandlung des Bronchialkarzinoms.
Dtsch.Med.Wschr. 94, 1593-1599 (1969)
- VIRCHOW, R. : Die krankhaften Geschwülste
Berlin 1863
- WALRAFF, J. : Leitfaden der Histologie des Menschen
München-Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg (1967)
- WALTER, J.B. and D.M. PRYCE: Histology of lung cancer
Thorax (London) 10, 107-116 (1955)
- WALTER, J.B. and D.M. PRYCE: Site of origin of lung cancer and its relation to histological type.
Thorax (London) 10, 117-126 (1955)
- WALTER, J.B. and D.M. PRYCE: The frequency of differentiation in oat-cell-carcinoma of the lung
J.Path.Bact. (Edingb.) 80, 121-125 (1960)
- WALTHER, H.E. : Krebsmetastasen
Basel, Benno Schwabe und Co 1948

- WATSON, W. : Ten-year survival in lung cancer
Cancer (Philad.) 18, 133-135 (1965)
- WATSON, W. and BERG, J.W.: Oat-cell lung cancer
Cancer (Philad.) 15, 759-768 (1962)
- WATSON, W. and D. SCHOTTENFELD: Survival in cancer of the bronchus
and lung 1949-1962. Comparision of man
and woman patients.
Dis.Chest. 53, 65-72 (1968)
- WEIBEL, E.R.; G.S. KISTLER and G. TÖNDURY: A stereologic electron-
microscopic study of "tubular myelin
figures" in alveolar fluids of rat lungs.
Z. Zellforsch. 69, 418-427 (1966)
- WEICKER, H. : Zellteilung und Zellteilungsstörung
Handb.d.ges. Haematologie Bd. I/1,
148-177 (1955)
- WILLIS, R.A. : Pathology of tumors.
London: Butterworth 1948 und 1967

Lebenslauf

In Berlin wurde ich am 15. Oktober 1937 geboren. Meine Eltern sind Helmut und Charlotte Puls.

Zu Ostern 1944 wurde ich eingeschult. Die Reifeprüfung legte ich am 9. März 1957 am altsprachlichen Staatlichen Landfermann-Gymnasium zu Duisburg ab. Nach einem studium generale am Leibniz - Kolleg der Universität Tübingen studierte ich zunächst 4 Semester Geologie. Das Medizinstudium absolvierte ich bis auf ein Semester an der Universität Wien an der Freien Universität Berlin mit dem Physikum am 4. November 1961 und der ärztlichen Prüfung am 8. Oktober 1965.

Nach zweijähriger Tätigkeit als Medizinalassistent und der Approbation am 11.1.1968 war ich bis zum 31.12.1969 als Assistenzarzt bei Prof. Maßhoff am Institut für Pathologie der Freien Universität Berlin. Seit dem 1.1.1970 bin ich an der Medizinischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin - Direktor Prof. Freiherr von Kreß.

